ROK IX Seria II KRAKÓW Nr 11. 1953

PRZEGLĄD LEKARSKI

MIESIĘCZNIK

Organ Krakowskiego, Wrocławskiego i Bytomskiego Towarzystwa Lekarskiego

Redakcja:
Kraków, Czysta 18
Tel. 586-69

Wydawca: Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich   Redaktor: dr B. Giędosz

Prenumerata półroczna „P. L." zł. 48, roczna zł. 96,

Cena pojedynczego zeszytu zł. 8.—

Prenumeratę czasopisma należy zamawiać w placówkach pocztowych właściwego rejonu doręczeń, na terenie którego zamieszkuje prenumerator — odbiorca lub za pośrednictwem listonoszów do dnia 10 każdego miesiąca poprzedzającego okresu zamówionej prenumeraty. Ceny ogłoszeń: cała str. 1200 zł., 1/2 str. 600 zł., 1/4 str. 300 zł., 1/8 str. 150 zł., 1 cm 25 zł.

Numery wsteczne (archiwalne) czasopism medycznych są do nabycia w Księgarni Medycznej „Domu Książki" w Warszawie, ul. Mokotowska 24.
Zamiejscowym wysyłka za zaliczeniem pocztowym.

Oddano do PPK »Ruch« dnia 27. XI. 1953

M-4-14595

Nakład 1250+50 — Druk. sat. 61×86 g — Obj. 26 str. — Nr zam. 341

Zakłady Graficzne „Książka", Kraków, Kościuszki 3.

Rok IX Seria II Kraków Nr 11. 1953

PRZEGLĄD LEKARSKI

TADEUSZ GIZA Kraków

Stare i nowe poglądy na etiologię i patogenezę ostrych stanów biegunkowych niemowląt

Badania nad biegunkami przeżywały — wraz z całą pediatrią — trzy okresy: anatomopatologiczny, bakteriologiczny i chemiczny. W pierwszym okresie prymatu szkoły wiedeńskiej Wiederhofera — Rokitańsky'ego mówiono o katarach żołądka i jelit (*gastritis, gastroenteritis, enterocolitis*), określając najcięższe postacie nazwą *cholera infantum*, analogicznie do *cholera nostras* dorosłych. Rozkwit ery bakteriologicznej musiał z kolei odzwierciedlić się w poglądach na genezę omawianych spraw. Pałeczka okrężnicy, zarazek wykryty przez pediatrę Eschericha, znalazła się na ławie oskarżonych. Adalbert Czerny, którego uderzał brak stosunku nikłych zmian anatomopatologicznych i groźnego stanu klinicznego, w którym nie miejscowe objawy ze strony przewodu pokarmowego, ale zakłócenie biegu wszystkich czynności życiowych — m. in. wzrostu — wybija się na plan pierwszy, uczył o zaburzeniach czysto pokarmowych w następstwie zakażenia i o zaburzeniach rozwijających się na tle wadliwej konstytucji, inicjując w ten sposób kierunek metaboliczny. Ostatnio chemia zapanowała wszechwładnie, przyczyniając się do niebywałych osiągnięć na polu lecznictwa i odżywiania oraz naświetlając wiele niejasnych spraw z dziedziny patogenezy stanów biegunkowych.

Niemniej kierunek zakaźny ma ciągle, i słusznie, zaciekłych zwolenników.

Powołują się oni m.i. na fakt, że krzywa zachorowań na biegunki pokrywa się w czasie z krzywymi zachorowań na czerwonkę i dury, co świadczyłoby o tym, że chodzi tu o szigelozy i salmonelozy. Adam od lat dwudziestych broni żarliwie poglądu, że sprawcą biegunek jest odmiana pałeczki okrężnicy tzw. *Dyspepsie-coli*. Badania przeprowadzane od szeregu lat w Anglii, gdzie po ostatniej wojnie pojawiały się kilkakrotnie epidemie biegunek u dzieci, doprowadziły do wykrycia *bacterium coli neapolitanum*, odmiany bliskiej *Dyspepsie-coli* Adama. Prace nad rolą pałeczki okrężnicy przejęła ostatnio Dania. W pracowni Kaufmanna typuje się rozmaite szczepy zarazka, głównie na podstawie stwierdzanych w nim antygenów: somatycznego, rzęskowego i powierzchniowego.

Hirszfeldowie we Wrocławiu śledzą izoantagonizm pałeczki okrężnicy, odpowiednik — na węższym terenie jednego gatunku — heteroantagonizmu, a więc antybiozy, na którą jeszcze przed laty z górą siedemdziesięciu zwracał uwagę Pasteur, a która ostatnio dała nam do ręki potężne środki przeciwbakteryjne. Z badań tych wynika, że pałeczka okrężnicy przechodzi w przewodzie pokarmowym mutację w kierunku chorobotwórczości pod wpływem jakichś nieznanych czynników.

Brokman doszukuje się w biegunkach dwojakiego typu zakażenia: typu płonicznego, w którym w różnych tkankach i sokach ustrojowych spotyka się ten sam zarazek, np. *coli* hodowane z ucha, krwi, kału oraz typu grypowego, kiedy w różnych ogniskach zapalnych stwierdza się różne bakterie. Dla tego drugiego typu należałoby przyjąć — jak dla grypy — zakażenie wirusowe jako torujące, przygotowujące glebę, na której wtórnie dopiero plenią się niechorobotwórcze bakterie. Takimi wtórnie działającymi zarazkami mogłyby być nawet *shigellae* i *salmonellae*, za czym przemawiałyby spostrzeżenia Strukowa, że u 67% niemowląt czerwonka przebiega w postaci kataralnej bez krwi i śluzu w stolcach. Podobnie dur brzuszny może nie różnić się w tym wieku niczym od ostrej niestrawności.

Za etiologią wirusową przemawiają dwie opisane przez amerykańskich badaczy postacie: nagminna biegunka noworodków i występująca masowo wśród niemowląt biegunka w czasie, gdy starsze dzieci i dorośli chorują na pryszczykowe zapalenie jamy ustnej.

Freudenberg (wg podręcznika chorób dzieci Fanconiego i Wallgrena) wymienia trzy postacie wirusowej biegunki, które oznacza początkowymi literami alfabetu. Postać A, odpowiadającą nagminnej biegunce noworodków, spotyka się w USA, Kanadzie, Francji, Wielkiej Brytanii i Irlandii, u dzieci w pierwszych 33 dniach życia, przede wszystkim u wcześniaków. 15% dzieci narażonych zapada na nią, 50% chorych umiera. Częste powikłanie stanowi zapalenie płuc i ucha. W grę ma wchodzić tu ten sam zarazek, co w opryszczce (*herpes*) lub w tzw. chorobie Reitera dorosłych, dla której znamienne są zmiany zapalne umiejscowione w różnych narządach (*urethritis, kolpitis, coniunctivitis, arthritis, diarrhoea*). Na stole sekcyjnym brak uchwytnych zmian.

Odmianę B, cechującą się brunatnożółtymi, cuchnącymi stolcami, szybkim spadkiem wagi i odwodnieniem, opisano w Niemczech i w Szwajcarii.

Wreszcie trzecia postać (C) nawiedzająca dzieci starsze jako ostry, ropnokrwawy nieżyt jelit (*enterocolitis*) pojawia się w epidemiach grypowych, prowadząc niekiedy w ciągu kilku

godzin do zejścia. Zwykle po jednodniowej gorączce, której towarzyszą objawy nieżytowe górnych dróg oddechowych, stan dziecka poprawia się, po czym po kilku dniach bezgorączkowych przychodzi do zaostrzenia wśród objawów biegunki.

Niestety w większości przypadków nie udaje się ani wyhodować jednolitego zarazka, ani udowodnić wirusowego tła niemowlęcych biegunek. Niemniej zarówno występowanie ich w epidemiach, jak i skuteczność wprowadzonych ostatnio do lecznictwa antybiotyków świadczy, że w olbrzymiej większości przypadków chodzi o zakażenia.

Dalszym czynnikiem etiologicznym obok zakażenia miało być przegrzanie. Jeszcze u schyłku ubiegłego stulecia Francuz M a u r e l wykazał w doświadczeniach na zwierzętach, że tolerancja pokarmu zależy od temperatury otoczenia. Pokarm, odpowiedni ilościowo i jakościowo w zimie, zwierzę znosi źle w lecie.

Z drugiej jednak strony w wielu krajach nie stwierdza się już dzisiaj letniej sezonowości biegunek. Pozostaje to niewątpliwie w związku z postępem na polu dietetyki i higieny.

Przeważnie jednak niepodobna dowieść wyłącznie pokarmowej etiologii biegunek. Znamy najwyżej dwie postacie niewątpliwie pokarmowego pochodzenia. Przy przejściu z karmienia naturalnego na sztuczne, po spożyciu kilku ml, a nawet kilku kropel mleka krowiego, mogą wystąpić jako wyraz idiosynkrazji wobec mleka zwierzęcego: gorączka (do 39—40°) wymioty, biegunka, utrata przytomności i zapad, czemu towarzyszyć może pojawienie się pokrzywki. Są to objawy wstrząsu anafilaktycznego u dzieci, którym przedtem bodaj raz podano mleko krowie, a które potem przez cały czas były karmione piersią. Świadczy o tym stwierdzana u nich eozynofilia i możliwość osiągnięcia odczulenia przez wstrzykiwanie podskórne mleka albo sernika mleka krowiego.

W alergii pokarmowej błona śluzowa przewodu pokarmowego może być terenem reakcji antygen — antyciało bądź objawy ze strony przewodu pokarmowego mogą być częścią ogólnego odczynu ustroju. Za pierwszą możliwością świadczą spostrzeżenia poczynione na sali operacyjnej tudzież podczas rekto- i rentgenoskopii, a mianowicie, że pokarm w zetknięciu się ze śluzówką może powodować jej obrzęk, przekrwienie i nadmierne wydzielanie.

Należy pamiętać, że podobne, tylko o słabszym nasileniu, objawy mogą wystąpić u dzieci neuropatycznych w razie zmiany pokarmu.

Drugą postacią jest toksykoza z pragnienia, występująca szczególnie w porze gorącej i dusznej u niemowląt, którym podawano pokarm zgęszczony a nie dostarczono odpowiedniej ilości wody. Objawy ustępują po usunięciu braku wody.

O ile z punktu widzenia etiologii biegunek zakażenie zdaje się dominować, o tyle w ich patogenezie można zeń zrezygnować, a w każdym razie można odmówić zarazkom zasadniczej kluczowej roli w łańcuchu przemian zdążających często do nieodwracalnej katastrofy. Wystarczy przyjąć, że silnie buforujące mleko zwierzęce, zalegające dłużej w przewodzie pokarmowym, który zmusza do produkcji większych ilości soków trawiennych — niedostatecznie rozłożone — działa, jak przynęta dla bakterii znajdujących się prawdziwo w dolnych odcinkach jelita, skąd wędrują one w górę, pogarszając jeszcze bardziej synergizm pracy wydzielniczo-chłonno-ruchowej. Biegunka będąca tego następstwem prowadzi z jednej strony do odwodnienia i wysuszenia, z drugiej zaś do utraty zasad i kwasicy. Wysuszenie-częściowo wprost przez zmniejszenie masy krwi i zwiększenie przepuszczalności włośniczek, częściowo zaś przez ośrodkowy układ nerwowy (najwrażliwszy na niedostatek wody) — wiedzie do zapaści (dynamicznej i plazmatycznej), anoksji, gromadzenia się kwasów organicznych, co łącznie z utratą potasu potęguje kwasicę. Wymioty, które podobnie jak biegunka są aktem obronnym, przez straty chloru przeciwdziałają pogłębieniu się zakwaszenia.

ośr. ukł. nerw.
↑
Biegunka → odwodnienie → wysuszenie →
zapaść → anoksja
↓
utrata K
↓
→ kwasica ←

Które z ogniw tego długiego łańcucha objawów chorobowych jest najważniejsze: czy utrata wody (co jest mało prawdopodobne, gdyż samo nawodnienie stanu nie poprawia), czy kwasica, czy może zapaść? Pediatrzy łódzcy w oparciu o teorię R ö s s l a i E p p i n g e r a surowiczego zapalenia doszukują się w zapaści plazmatycznej istoty zachodzących tu zmian. Ale nie udało im się wykazać obecności białka krwi w przestrzeniach międzytkankowych, a ich pomiary samego białka krwi wykazały raczej jego zwiększenie. W sposób bardzo prosty i pomysłowy, posługując się pęcherzem kantarydynowym, B u j a k udowodnił, że nie ma zwiększonej przepuszczalności dla białka w stanach toksykozy.

Natomiast dowiedliśmy (G i z a), że stale występuje zaburzenie równowagi kwasowo-zasadowej prowadzące z zasady do lżejszej lub cięższej kwasicy.

Szereg autorów z D a r r o w e m na czele tłumaczy zmiany w układzie nerwowym, krążeniu i gospodarce wodno-mineralnej niedoborem potasu. Stany hipokaliemii stwierdzone w chorobie Addisona, w zespole Cushinga, w śpiączce cukrzycowej, mocznicy, wstrząsie pooperacyjnym, kierują uwagę ku nadnerczom, a poprzez nie ku zespołowi ogólnej adaptacji Selye'go.

Wstrząsowy charakter ciężkich postaci biegunek nasuwa analogię z nerczycą zstępującego nefronu *(lower nephron nephrosis)*, w której przychodzi do mioglobinowych zatorów w ner-

kach. Stanowiłoby to poparcie dla hipotezy o wzmożonym rozpadzie białek w toksykozie.

Wreszcie doświadczenia Reilly i Bykowa, którzy uszkadzając ośrodkowy układ nerwowy zwierząt wywoływali na drodze odruchowej wylewy krwawe i owrzodzenia śluzówki przewodu pokarmowego każą przypuszczać możliwość rozmaitych zaburzeń obwodowych wywołanych odwodnieniem lub niedotlenieniem mózgu.

Można też całe rozumowanie odwrócić, przyjmując przewód pokarmowy za punkt wyjścia, a korę mózgową za cel urazu działającego — zgodnie z zasadą parabiozy — dwufazowo: pobudzająco i hamująco. Hamowanie kory, wyłączając jej kontrolę nad ośrodkami podkorowymi, prowadzi do zaburzeń wegetatywnych, m.i. do wstrząsu i zapaści.

Jeżeli o etiologii biegunek wiemy nie wszystko, to o ich patogenezie wiemy jeszcze znacznie mniej. Krok po kroku wydzierają pediatrzy, głównie z pomocą biochemików i mikrobiologów, tajemnice tkwiące w zagadnieniu ostrych stanów biegunkowych niemowląt. Mimo to pozostają one ciągle jeszcze prawdziwym *crux medici*.

PIŚMIENNICTWO

1. Bielicka I.: Pediatria Polska 1952, 8 — 2. Brokman H.: Biegunki nieswoiste wieku niemowlęcego i wczesnego dzieciństwa. Ostre choroby zakaźne pod red. Wszelakiego T III Warszawa 1952. — 3 Bujak W.: Ped. Pol. 1951, 10. — 4. Ereciński E Lewenfisz-Wojnarowska T.: Ped. Pol. 1951, 10. — 5 Fanconi i Wallgren's: Textbook of paediatrics, London 1952. — 6. Giza T.: Bull. Ac. Pol. Sc. L. Cracovie 1937; Wiadomości Lekarskie, Warszawa 1949 — 7. Glanzmann E.: Einführung in die Kinderheilkunde Wien 1949 — 8. Hoffman B. Bentkowski Z., Pofelis R. i Prokulewicz S.: Ped Pol. 1951. 10. — 9. Michałowicz M.: Patofizjologia i klinika poszczególnych okresów wieku dziecięcego. Warszawa 1950. — 10. Popowski S.: Ped. Pol., 1948, 3.

WŁODZIMIERZ MIKUŁOWSKI Kraków

Zastosowanie szczepienia ochronnego BCG w pediatrii

Calmette, którego inicjatywie zawdzięcza nauka szczepienie BCG przeciw gruźlicy, oparł swoją pracę na metodzie pewnej, jaką stanowiło szczepienie ospy Jennera i szczepienie *virus fixe* Pasteura. Szczep bydlęcy Nocarda, wyhodowany z mleka krowy gruźliczej po 13 latach i 230 pasażach kolejnych na pożywce z kartofla z dodatkiem żółci bydlęcej i 5% gliceryny uległ fizykochemicznym zmianom, które sprawiły, że prątki stały się nieszkodliwe, utraciły całkiem zjadliwość, ale pozostały żywe. Calmette z Guérinem wypróbowali szczepionkę na zwierzętach, wykazując jej skuteczność. Doświadczenia na osesakach i noworodkach ludzkich dokonane zarówno przez Calmette'a, jak i przez szereg innych autorów potwierdziły nieszkodliwość szczepionek i ich skuteczność wyrażającą się 5—10—krotnie mniejszą zachorowalnością i umieralnością z powodu gruźlicy osób zaszczepionych BCG. Doświadczenia Calmette'a i jego współpracowników potwierdziły w stosunku do zarazka gruźlicy prawdę odkrytą przez Pasteura o zmienności bakterii i wirusów pod wpływem warunków środowiska.

W Związku Radzieckim już od r. 1926 stosowano na dużym materiale szczepienia doustne BCG noworodków we wszystkich większych miastach. Od r. 1937 wykonuje się w Związku Radzieckim szczepienia masowe, a obecnie zaprowadzono obowiązkowe szczepienia BCG. Według Bejlina (1946) w Moskwie zaszczepiono 90,4% noworodków. Obserwowano 5—6-krotne obniżenie zapadalności i umieralności na gruźlicę u szczepionych. To samo stwierdzono we wszystkich krajach Europy i Stanach Zjednoczonych, w Japonii Chinach itp. W Polsce Ludowej w okresie 3-letnim 1946-49 zaszczepiono 2 miliony dzieci pod kontrolą Ministerstwa Zdrowia, Instytutu Przeciwgruźliczego i Międzynarodowej Akcji Przeciwgruźliczej.

Parnas mówiąc o powinowactwie idei szczepień Pasteurowskich i Kalmetowskich z nauką Miczurina o wpływie środowiska dodaje: „nieodłącznym składnikiem nauki miczurinowskiej jest zrozumienie, że środowisko zacofanej wsi jest różne od środowiska wsi postępowej, środowisko robotnicze jako pozostałość po ustroju kapitalistycznym jest inne od środowiska grup społecznych uprzywilejowanych w tym ustroju środowisko wsi duńskiej lub szwedzkiej jest inne niż środowisko wsi biłgorajskiej lub sanockiej. Stąd wniosek, że przenosić bezkrytycznie metodykę duńską do nas byłoby błędem, którego trzeba unikać". Parnas domaga się „stworzenia dziecku poddanemu szczepieniu ochronnemu — najlepszych warunków zewnętrznych, higieny pomieszczenia, odżywiania, zabezpieczenia w witaminy i sole, które uzupełniają akcję szczepienia BCG. Nie uważamy BCG za jedyny i najważniejszy czynnik w zapobieganiu gruźlicy, ale traktujemy BCG łącznie ze środowiskiem jako jedną całość. Szczepienia powinny się odbywać w skali masowej wyłącznie w pierwszych dniach życia niemowlęcia kiedy jest możność jego odosobnienia i stworzenia mu środowiska wolnego od gruźlicy." (Parnas — Gruźlica 1951, Nr 1).

W r. 1952 Rafiński podjął próbę stosowania szczepionki BCG doustnie u noworodków jednorazową dawką wynoszącą 100 mg — najpierw w 10 ml, a potem w 3 ml zawiesiny; za pierwszym razem uzyskał on dodatnie odczyny tuberkulinowe po szczepieniu w 83%, a za drugim razem jeszcze więcej, bo w 93,7%. Było to doświadczenie odbiegające od dotychczasowej klasycznej metody Calmette'a 3x10 mg szczepionki i opierało się na zachęcających wynikach Arlindo de Assis (r. 1948), który

także podawał 100 mg w 5 ml zawiesiny i uzyskiwał 90% dodatnich odczynów alergicznych. Podobne wyniki osiągnęli Kałużniacka i Mirkowski.

Tak więc problem poruszony przez Parnasa o charakterze środowiska został postawiony w naszym kraju w dziedzinie pediatrii i czeka na rozwiązanie. Próby Rafińskiego przemawiałyby za celowością metody zastosowanej w Brazylii, a więc assizacji i abreutyzacji (de Abreu Manuel zorganizował w Brazylii bogatą sieć łatwo dostępnych placówek rentgenowskich dla sprawniejszej kontroli przed- i poszczepiennej wśród ludności kraju).

W pracy Danielewicza Glińskiej, Góralówny, Meislowej, Stopnickiej omówione są w sposób krytyczny na materiale z r. 1949 powikłania po doustnym stosowaniu BCG u noworodków. Odsetek tych powikłań wahał się w granicach od 1,7% do 3%. Odsetek powikłań zgadzał się z obserwacją innych autorów. Klebanow w Związku Radzieckim podaje 2,5%. W przypadku powikłań poszczepiennych chodzi zasadniczo o odczyn zapalny ze strony węzłów szyjnych, czyli tzw. *becegitis*. Odczyn zapalny węzłów chłonnych szyjnych i podszczękowych na materiale autorów polskich występował najczęściej w 78% między 2 a 4 miesiącem życia. Odczyny ze strony ucha środkowego były rzadkie, bo w 0,14%. Nie wyhodowano nigdy za pomocą próby biologicznej na śwince morskiej z wydzieliny usznej prątków zjadliwych dla świnki morskiej.

Ważną zasadą szczepienia doustnego jest zapobieganie zaleganiu szczepionki w jamie ustnej. Przyczyną *becegitis* doustnie szczepionych noworodków bywają błędy techniczne wskutek których szczepionka wprowadzona do jamy ustnej — zamiast zejść przez przełyk do żołądka — trafia z gardła do przewodów usznych. Przed podaniem należy szczepionkę wymieszać, rozcieńczyć pokarmem lub płynem obojętnym na 1/2 godziny przed karmieniem, dokładnie spłukać resztki szczepionki z jamy ustnej dostateczną ilością połkniętego płynu obojętnego (4—5 łyżeczek), a następnie przystawić dziecko do piersi, obserwować je po szczepieniu, aby w razie wymiotów lub ulewania ponownie dać płyn do picia. Podczas szczepienia dziecko powinno być w pozycji skośnej. Należy je położyć dopiero, gdy połknie szczepionkę i płyn obojętny. Jamę ustną dziecka powinno się dokładnie badać szpatułką, aby ustalić, czy nie ma obrażeń śluzówki albo pleśniawek, które to zmiany mogą stanowić niepożądane dla szczepionki wrota zakażenia do najbliżej położonych węzłów. Znana autorka Kostic Joksic ogłosiła przed kilku laty (Arch. Franc. de Péd. 1946) wyniki doświadczalnego podawania szczepionki BCG dojelitowo królikom i stwierdziła, że pędzlowanie szczepionką jamy ustnej uszkodzonej lub nieuszkodzonej wywołało obrzęk węzłów szyjnych i podszczękowych, ropnie gardła i zapalenie ucha środkowego. Podawanie szczepionki sondą do żołądka zapobiegało tym postaciom *becegitis*.

Autor czeski Blazek omawiając zagadnienie *becegitis* stwierdza, że na pierwsze miejsce nieporozumień rozpoznawczych wysuwa się krztusiec i jego powikłania płucne, naśladujące retngenologicznie i klinicznie gruźlicę. Na dalszym miejscu uwzględnia on możliwość zaszczepienia dziecka z zespołem pierwotnym w okresie przedalergicznym. Wreszcie przyjmuje możliwość, że tu i ówdzie szczepienie mogło istotnie nie zapobiec zakażeniu gruźliczemu, co nie jest równoznaczne z zaszkodzeniem. Ani razu bowiem nie udowodniono faktu szkodliwości szczepienia BCG tj. tego, że szczepienie było źródłem zakażenia gruźlicą naturalną.

Autor skandynawski Ustvedt twierdzi, że pewien odsetek powikłań jest nieunikniony, bo prątek wprowadzony do ustroju musi się rozejść po całym układzie węzłowym, a więc nic dziwnego, że i gruczoły szyjne i podszczękowe, stosownie do ich połączeń z układem chłonnym głębszym, mogą ulegać przejściowym lub dłuższym, większym lub mniejszym stanom zapalnym. Na ich umiejscowienie i charakter nie mamy wpływu, jak też nie mamy go w I zakażeniu naturalnym. Mimo tożsamości mechanizmu przenikania zakażenia gruźliczego żadne *lymphadenitis* BCG nie da się porównać klinicznie z naturalnym *lymphadenitis tbc*, czego najlepszym dowodem sa choćby fotografie jednych i drugich dzieci. Wykazują one uderzającą różnicę wyglądu zewnętrznego tych chorych.

Fourestier przestrzega przed szczepieniem BCG równocześnie z innym szczepieniem, szczególnie durowym, i poleca, aby przed zastosowaniem BCG zachować pauzę 3-miesięczną, a po szczepieniu BCG-pauzę 6-miesięczną wolną od innego szczepienia.

Gdy się mówi o jakichkolwiek powikłaniach po szczepieniu BCG, których przebieg jest zawsze niewinny, należy uprzytomnić sobie, że najstarsze w historii i dotąd najlepsze i najpewniejsze pod względem wyniku zapobiegawczego szczepienie jennerowskie, jak wiadomo, wywołuje nieporównanie groźniejsze konflikty poszczepienne, począwszy od miejscowych zakażeń rany szczepiennej, a skończywszy na zespołach mózgowych. To samo można powiedzieć o szczepieniu Pasteura w rusem *fixe* przeciw wściekliźnie, o konfliktach leczniczych po surowicy tężcowej, błoniczej, po szczepieniach durowych, krztuścowych itp. Puntingan obserwował w czasie masowego badania odczynów na tuberkulinę kilka przypadków zapalenia tęczówki. Wiadomo także, że niezbędne zabiegi lekarskie w celach rozpoznawczych, jak wszelkiego rodzaju nakłucia jam ciała, szpiku, zgłębnikowania, broncho-, kardio-, arteriografie mogą mieć czasem dla chorego niepożądane i nieoczekiwane skutki. To samo dotyczy środków leczniczych, z których najniewinniejsze, jak salicyl, neosalwarsan, antybiotyki, jak penicylina, mogą także wywołać konflikty lecznicze.

Przeciwwskazanie do szczepienia BCG stanowi chwilowa choroba dziecka (także *stomatitis*), niedawno przebyte inne szczepienie, dodatnie odczyny tuberkulinowe.

B o ë J. stwierdził na materiale zwierzęcym, że w przypadkach umiarkowanego procesu gruźliczego szczepienie BCG nie wykazuje ujemnych objawów; gdy gruźlica była daleko posunięta, szczepienie BCG miało wyraźnie ujemny wpływ na chorobę zwierząt. Autor wypowiada w zastosowaniu do ludzi opinię, że „szczepienie BCG osobników alergicznie dodatnich nie pociąga skutków szkodliwych, ale szczepienie osobników z czynną gruźlicą może, ale nie musi, dawać wyniki szkodliwe."

Mimo uznanej powszechnie celowości dezyderatów C a l m e t t e'a, aby oseskom i dzieciom starszym szczepionym zapobiegawczo BCG zapewnić przynajmniej na okres 3 miesięcy ochronę przed następowym kontaktem z gruźlicą, izolacja taka nie zawsze się daje praktycznie przeprowadzić, zwłaszcza w krajach ubogich lub zacofanych pod względem sanitarnym. Do krajów „zacofanych" higienicznie należy Brazylia, gdzie wskaźnik chorobowości i umieralności na gruźlicę jest wysoki i gdzie próba ścisłej izolacji dzieci szczepionych na gruźlicę, a pochodzących ze środowiska gruźliczego natrafiała na trudności. Prof. d e A s s i s zastosował w Brazylii u osesków żyjących w kontakcie z gruźlicą szczepienie zaraz po urodzeniu: najpierw w 3 dawkach à 30 mg BCG doustnie co drugi dzień, po czym poddawał dzieci rewakcynacji w dawce po 100 mg BCG doustnie przez 1/2 roku w odstępach comiesięcznych, tak że każde dziecko otrzymało prawie 1 g BCG. Dwuletnia obserwacja tych dzieci stwierdziła, że ani jedno dziecko nie zachorowało na gruźlicę. Dla autorów południowo-amerykańskich celem szczepienia BCG jest nie tylko wywołanie nowej alergii gruźliczej, ale także „uskutecznienie prawdziwego uodpornienia przeciw gruźlicy przez odczulenie (desensybilizację) ustroju dziecięcego za pomocą antygenu gruźliczego BCG niewinnego, praktycznego i skutecznego". A s s i s badając intensywność odczynów tuberkulinowych u dzieci szczepionych BCG doustnie i kontrolując proporcję procesów patologicznych doszedł do przekonania, że największy stan odporności w stosunku do ponownych zakażeń (reinfekcji) objawia się przez specjalny typ alergii, która jest alergią osłabioną, pozornie ujemną, utajoną. Autor na sobie samym obserwował działanie odczulające, jakie ma powtarzane podawanie dawek BCG doustnie.

S a y é stwierdził u szczepionych BCG doustnie oraz u rewakcynowanych kilkakrotnie doustnie, a przebywających w środowisku gruźliczym w dużym procencie, bo 43%, albo ujemne odczyny na tuberkulinę, albo odczyny osłabione przy ujemnym wyniku badania rentgenowskiego. W małej grupie szczepionych doustnie BCG, przebywających w środowisku gruźliczym stwierdził on po szczepieniu objawy realnego zakażenia naturalnego gruźlicą z dodatnim obrazem rentgenowskim i z hiperergicznymi odczynami na tuberkulinę. Po upływie 10 lat badanie na odczyn tuberkulinowy wypadło u nich ujemnie. Gdy tej grupie chorych podał szczepionkę BCG doustnie albo śródskórnie, obserwował u nich zjawienie się odczynów tuberkulinowych już w 1 do 3 tygodni albo nawet w 24 do 48 godzin, a więc przyspieszenie odczynów, które normalnie po szczepieniu BCG zjawiają się dopiero po upływie 6 tygodni. U szczepionych doskórnie zjawiał się w miejscu szczepienia objaw Kocha, a w ślad po nim występował już w 5 do 14 dni odczyn alergiczny na tuberkulinę lub reaktywacja dawnych odczynów alergicznych na skórze. Zjawiska te obserwowane przez S a y é, A s s i s, F o u r e s t i e r z okazji szczepienia BCG i reaktywacji BCG w środowisku gruźliczym są właściwie formą zjawiska Kocha albo, ściślej mówiąc, zjawiskiem czyli fenomenem B. G. W. S., znanym w piśmiennictwie od r. 1921 i 1928, a polegającym na spostrzeżeniu dokonanym przez B a l d w i n a, G a r d n e r a, S a y é na świnkach morskich. Mianowicie u świnek zakażonych przez wstrzyknięcie zawiesiny zjadliwych prątków gruźliczych można czasem po upływie szeregu lat obserwować wygaśnięcie odczynów skórnych na tuberkulinę; po wykonaniu reinfekcji nową dawką zarazka gruźliczego zjawia się u tych zwierząt w przyspieszony sposób w przeciągu kilku dni alergia na odczyny tuberkulinowe, tj. znacznie rychlej niż u zwierząt kontrolnych „dziewiczych", tj. zakażonych po raz pierwszy równocześnie tą samą dawką, a reagujących normalnie na tuberkulinę dodatnio dopiero po upływie szeregu tygodni.

W świetle tych faktów odzywają się w piśmiennictwie anglosaskim, francuskim i skandynawskim głosy wzywające do przejścia od dotychczasowej dogmatycznej kalmetyzacji do nowej, badziej dynamicznej i śmiałej assizacji wzorem brazylijskim. Autorzy ci stoją na stanowisku istnienia trudności bezwzględnej izolacji dzieci w środowisku gruźliczym lub tylko pozornie zdrowym. Zdaniem tych autorów idea szczepień kalmetowskich wyszła dotychczas do tego stopnia zwycięsko z przeciwności losu, że nie potrzebuje, jak dawniej, obawiać się nieprzychylnej opinii lub niepożądanej krytyki. W r. 1947 W a l l g r e n uważał odosobnienie szczepionych dzieci za bardzo ważne i niezbędne. W i l s o n w r. 1947 nazywał szczepienie BCG dzieci pozostających w środowisku gruźliczym bezcelowym i bezskutecznym. A r o n s o n (1948) i F o u r e s t i e r (1949) stwierdzają, że wobec trudności izolacji należy szczepić dzieci mimo pozostawania ich w środowisku zakażonym gruźlicą. D i c k i e szczepi w środowisku zakażonym.

Przytoczone pokrótce przykłady, świadczące o zachodzących zmianach niektórych poglądów na zastosowanie szczepień BCG i o ich zrewido-

waniu pod względem alergicznym, nie stanowią specjalnego wyjątku w porównaniu z innymi doktrynami. Wystarczy przypomnieć zagadnienie roli wirusów w patologii, nie przewidzianej przez genialnego Pasteura. Albo wystarczy przytoczyć podstawowe prawo Richeta, na którym wspierał się niebotyczny gmach jego nauki o anafilaksji. Prawo to stwierdzało: *il faut que l'être soit stable* — potrzeba stałości w przyrodzie. Nie można bezkarnie wprowadzać obcego białka drogą parenteralną do ustroju zwierzęcia. Prawo to przesądzało pojęcie antygenu pochodzącego z zewnątrz — i w patologii pojęcie heteroantygenii, gdy w świetle późniejszych faktów i obserwacji udowodniona została także realność autoantygenii albo autoagresji Fiesinger). „Po heterointoksykacji alkoholowej następuje autointoksykacja tak, że chory nie broni już swojej wątroby, ale broni się przed swoją wątrobą." I w odróżnieniu od szkodliwości antygenów z zewnątrz — autoantygenia jest zawsze szkodliwsza w porównaniu z heteroagresją, czego przykładem są — oprócz surowic leczniczych — właśnie także wakcyny czyli szczepionki.

Historia szczepienia kalmetowskiego jest orzeźwiającym przykładem produktywności długotrwałej pracy, stanowiącej ciągłość z trudami poprzednika i nauczyciela Calmette'a — Pasteura. Praca Calmette'a jest symbolem potęgi współdziałania i zespołowego wysiłku. Realizacja dzieła Calmette'a i jego współpracowników wymaga również zbiorowego wysiłku ludzi dobrej woli, począwszy od inicjatywy w Ministerstwie Zdrowia, w urzędach wojewódzkich, w ośrodkach zdrowia, a skończywszy na tych, którzy osobiście wykonują szczepienie, a więc na lekarzach, sanitariuszkach i na całym personelu pomocniczym, których każda czynność jest ogniwem w długim łańcuchu pracy *pro publico bono*. W samym akcie szczepienia szczególnie zaszczytna, bo najbardziej odpowiedzialna rola, przypada lekarzowi.

STANISŁAW LIWSZYC Kraków

Nowe prądy w dziedzinie szczepienia BCG

Liczne zagadnienia, jakie się wyłaniają w ostatnich latach z ogromu badań nad ochronnym szczepieniem BCG, dadzą się właściwie podzielić na 2 grupy: zagadnienia praktycznie bezsporne i przez samo życie rozstrzygnięte oraz zagadnienia wciąż jeszcze budzące pewne wątpliwości i będące przedmiotem nieustannej polemiki.

Co się tyczy pierwszego zespołu zagadnień, to dziś już wygasły spory, czy szczepienie stwarza swoistą odporność u osób nie dotkniętych pierwotnym zakażeniem gruźliczym. Przeszło 17 milionów statystycznie uchwyconych szczepionych osób nie pozostawia pod tym względem — w porównaniu z „kontrolami" — żadnych wątpliwości. Tak jest mimo zastanawiających i ciekawych badań Vorwalda nad szerzeniem się gruźlicy w ustroju świnek morskich dotkniętych krzemicą pod wpływem BCG oraz prac Hauduroy nad specjalnym gatunkiem chomika syryjskiego (tzw. „Hamstera"), który ma z reguły ginąć po szczepieniu BCG. Również skrupuły, dotyczące poszczepiennego zajęcia węzłów chłonnych (nieraz długo ropiejących i wrzodziejących) nie powinny nam narzucać jakiejś rezerwy w przeprowadzaniu akcji szczepiennych. Zostały one ze strony najbardziej kompetentnej uchylone w sposób kategoryczny. Z ropy wydobytej z chełbocących gruczołów chłonnych dotychczas wyhodowano jedynie prątki typu BCG, które dla morskich świnek nie są śmiertelne, powikłania zaś mają powstawać głównie u dzieci higienicznie zaniedbanych, często z nieswoistymi sprawami zapalnymi. Spostrzegane powikłania zależą od mocy szczepionki, od trudnej jej standaryzacji oraz od sposobu szczepienia; zmuszają one do dalszych poszukiwań w zakresie przyrządzania szczepionki stałej i niezmiennej oraz do zastanowienia się nad odpowiedniejszą techniką szczepienia. W każdym bądź razie „kłopoty" te nie są wielkie w porównaniu z ochroną, jaką dają szczepienia.

Natomiast warto się zapoznać z niektórymi nowymi, do niedawna spornymi zagadnieniami II grupy. Zyskują one z każdym dniem na znaczeniu i ostrości.

Takimi problemami są m. i.: a) sprawa (nie tylko teoretyczna!) równoległości lub nierównoległości przebiegu zjawisk alergii i odporności, innymi słowy, pytanie, czy należy sobie życzyć u szczepionego alergii silnej czy też słabej; b) zagadnienie szkodliwości lub nieszkodliwości BCG u osób już skądinąd uczulonych; c) zapobieganie częstym nieraz reinfekcjom, w stosunku do których dotychczasowe metody szczepień BCG (poniekąd wybiórczo wobec pierwotnego zakażenia — choroby) okazały się na ogół po 19 — 20 r. życia bezskuteczne.

Przed omówieniem powyższych zagadnień warto przypomnieć podstawowe, od paru lat powszechnie uznane przesłanki, z których one wychodzą.

Przede wszystkim należy sobie uzmysłowić, iż sama tuberkulina wprowadzona w skórę ustroju „dziewiczego" nie daje przez całe miesiące odczynu (ujawniając się jedynie niekiedy samorzutnie z okazji zakażenia pierwotnego lub szczepienia BCG). Po wtóre, jak wiadomo, ustrój zakażony staje się alergiczny nie od razu, lecz dopiero po tzw. okresie przedalergicznym, trwającym 3—4 miesiące po doustnym zaszczepieniu BCG, kilka tygodni po podskórnym zastrzyknięciu i 2—3 tyg. po śródskórnym zastosowaniu BCG lub po skaryfikacji. Należy się ponadto liczyć z zupełnym wygaśnięciem alergii czyli z wyjałowieniem ustroju lub z odzyskaniem przezeń utraconego „dziewictwa": jako jaskrawy przykład może posłużyć ogłoszony przez R. Kourilsky'ego i Fourestiera

przypadek dwukrotnego zakażenia pierwotnego u pewnego chłopca w 4 i w 14 roku życia. Wreszcie — i to jest zdobycz ostatnich paru lat — dowodu wygaśnięcia alergii nie można znaleźć i nie należy go szukać jedynie w tzw. ujemnym odczynie tuberkulinowym — obojętne czy w skórnym, śródskórnym, czy też podskórnym. Obok bowiem klasycznej alergii tuberkulinowej istnieje również bliżej nie wyjaśnione zjawisko alergii bakteryjnej, przez niektórych badaczy zwanej „alergią utajoną" czyli „infraalergią". Zjawisko to było opisane w okresie międzywojennym i w czasie wojny przez B a l d w i n a, G a r d n e r a, W i l l i s a, S a y e'g o i C a n e t t i'e g o — w stosunku do świnek morskich. Ten odczyn znany w piśmiennictwie pod nazwą „B-G-W.-S.-C.-*test*" charakteryzuje się znacznym skróceniem — do kilku dni — fazy przedalergicznej u zwierzęcia i szybszym pojawieniem się swoistego nacieku w miejscu zastrzyknięcia zwierzęciu prątków gruźliczych (albo szybszym wystąpieniem „fenomenu Kocha"). U ludzi stosuje się (U s t v e d t) analogiczny test od r. 1948, jako tzw. „BCG-*test*" w postaci dwukreskowej (lub też punktowanej) skaryfikacji poprzez napuszczoną na skórę kroplę zawiesiny BCG; u poprzednio alergicznej (pozornie alergicznej, jak dziś mówimy) osoby występuje — w razie istnienia utajonego lub niezupełnie wygasłego zakażenia — wybitne skrócenie okresu alergicznego (odczyn tuberkulinowy pojawia się już po kilkunastu dniach, zamiast po kilku tygodniach), szybkie — bo po 24 godzinach — pojawienie się guzków naciekowych w miejscu skaryfikacji, wreszcie niekiedy ukazanie się odczynu tuberkulinowego w miejscu, w którym ten odczyn wypadł swego czasu ujemnie. To opisane ostatnio zjawisko „infraalergii" ma dla nas znaczenie o tyle, iż — na podobieństwo banalnej alergii — ma towarzyszyć odporności lub ją warunkować.

Po pobieżnym omówieniu podstawowych założeń szczepienia ochronnego należy się zastanowić nad pierwszym wspomnianym na wstępie zagadnieniem stosunku alergii do odporności oraz — z punktu widzenia praktyk — nad odpowiedzią na pytanie, czy pożądana jest, jeśli idzie o uodpornienie człowieka, silna czy też słaba alergia.

Otóż przede wszystkim należy stwierdzić, iż klasyczna zasada równoległości przebiegu zjawisk alergii i odporności została ostatnio podważona. Wynika to już z ogólnych teoretyczno-statystycznych rozważań i obserwacji. Nieodpornych Indian (na co ostatnio zwrócił szczególną uwagę A r o n s o n) i Murzynów cechuje przeważnie hiperergia. Tę samą hiperergię spotykamy u osobliwie wrażliwych na zakażenie gruźlicze dojrzewających dziewcząt. Zresztą sam C a l m e t t e liczył się z częstą możliwością tego rozkojarzenia między krótkotrwałymi i łagodnymi przejawami alergii z jednej strony a wzmożoną odpornością na powtórne zakażenia z drugiej.

Ale głównie w dziedzinie medycyny doświadczalnej ostatnio wykazano ten niestosunek. Przede wszystkim już B o q u e t, który u zakażonych świnek morskich jednej serii wywoływał hiperergię przez podskórne wstrzyknięcie martwych prątków gruźliczych, w drugiej zaś serii odczulał zwierzęta powtórnymi dawkami tuberkuliny — nie spostrzegał „poprawy" w hiperergii, natomiast spostrzegał raczej zwolnienie przebiegu procesu w hipoergii.

Tak samo R i c h odczulając świnki morskie tuberkuliną, D u p r e z zaś i R o t c h i l d powtórnymi wstrzykiwaniami BCG — raczej uodparniali te zwierzęta przeciw powtórnym zakażeniom podobnie jak R a f f e l, który wywołując hiperergię u świnek morskich przez wprowadzenie proteinowoskowej frakcji prątka gruźliczego bynajmniej ich nie uodporniał przeciw nowym zakażeniom. Również bogate spostrzeżenia kliniczne w Montreuil F o u r e s t i e r a i jego współpracowników oraz innych badaczy (jak S a y e) u ludzi w wieku od 18 do 30 lat dały wyniki wręcz zdumiewające w zestawieniu z dotychczasowymi przypuszczeniami i tradycyjnie przekazywanymi twierdzeniami: po przypadkowym stwierdzeniu u którejś ze wspomnianych osób czystej hiperergii pojawiały się niebawem poważniejsze reinfekcje! Mnożące się tego rodzaju obserwacje nakazywałyby przeprowadzenie na wielką skalę badań odczynów tuberkulinowych u dorosłych. Zresztą zwraca się uwagę, iż poszczepienne odczyny są na ogół niezbyt silne, mezo- lub hipoergiczne (z wrażliwością na 1 lub 10 mg tuberkuliny) i że jeśli w kilka miesięcy po szczepieniu uzyskuje się silny odczyn tuberkulinowy (z wrażliwością na 0,1 mg tuberkuliny śródskórnie) — należy podejrzewać świeże lub „dojrzewające" powtórne zakażenie. Zdarza się to zresztą rzadko przy szczepieniu BCG.

C a n e t t i w swym obszernym dziele o alergii gruźliczej w wyniku swych rozległych badań rozważa zalety alergii (która ma m. i. przeszkadzać w rozsiewaniu się procesu chorobowego, ograniczać miejscową ekspansję gruźlicy pozapłucnej i rozmnażanie się prątków *in situ*) oraz jej wady (w postaci liczniejszych uszkodzeń płucnych, zapaleń rozlanych, no i — co najważniejsze — tendencji do zserowacenia i martwicy) i dochodzi do wniosku, iż hiperergia *per saldo* jest rzeczą niepożądaną. W każdym razie stan wzmożonego uczulenia (nieuczulenia w ogóle) przestaje być ideałem „w planie" doświadczalnym. Staje się nim raczej słabe uczulenie, hipoergia (nie anergia!) po przeprowadzonym odczuleniu.

A teraz, jeśli przejdziemy do drugiego podstawowego zagadnienia aktualnego — szkodliwości lub nieszkodliwości stosowania BCG u osób skądinąd alergicznych lub zakażonych albo chorych — to poważny wkład do tej problematyki wnieśli badacze radzieccy z serią swoich doświadczeń. L e w i t a n, K o s m o d e m i a n s k i j i Ł o k s z o w szczepiąc swego czasu prątkami BCG króliki i świnki morskie, uprzednio zakażone zwykłymi prątkami Kocha

nie spostrzegali żadnej różnicy w przebiegu gruźlicy w porównaniu ze świnkami kontrolnymi. Podobnie Radosławlewicz, a także Negre oraz Bretey nie zdołali wykazać szkodliwego wpływu BCG na proces gruźliczy u zwierząt. Coulaude zaś, Balanesco i Nedelkowicz nie widzieli niekorzystnego wyniku w analogicznych przypadkach również u ludzi.

Pom mo wszystko istnieje tradycyjna opozycja ze strony szeregu badaczy (zwłaszcza Gernez-Rieux) w stosunku do tych nowych idei. Z jednego musimy sobie zdać sprawę, że jest już za późno, jeżeli z jakimś antygenem wkraczamy w proces już rozpoczętej — zwłaszcza późnej — reinfekcji, gdyż sprawa pierwotna niejako autonomicznie toczy się dalej i wtedy, oczywiście, łatwo przypisać szczepieniom różne pogorszenia zdarzające się w tym okresie. Nawiasem dodać należy, iż — jak praktyka wykazuje — nie należy szczepić dzieci BCG, jeżeli trwa u nich jakieś inne zakażenie (np. dyfteria, koklusz).

Wszelako w ostatnich kilku latach szereg południowo-amerykańskich lekarzy z brazylijskim lekarzem Arlindo de Assisem na czele zaczął nam dostarczać masowych dowodów nieszkodliwości „zbieżnego", sprzężonego stosowania szczepień BCG bez ujawnienia szczególnej troski o to, czy zaszczepione dzieci zetkną się z przygodnym zakażeniem lub czy po zaszczepieniu pozostaną czy nie pozostaną w gruźliczym środowisku. Do przeprowadzenia na szerszą skalę tego szczepienia tzw. „zbieżnego" skłoniły tych lekarzy ciężkie warunki higieniczne, w jakim się znajduje ludność wspomnianych krajów, zwłaszcza Brazylii — warunki uniemożliwiające na szerszą skalę odosobnienie zaszczepionych dzieci od prątkującego otoczenia oraz nie pozwalające na szersze spopularyzowanie wśród ludności idei tego szczepienia przez wstrzykiwanie lub skaryfikację. Szczepienie „zbieżne" stosuje się doustnie. Warunek powodzenia stanowią duże i poza tym powtarzane dawki: Assis podaje noworodkom co 2—3 dni w ciągu pierwszych 2 tygodni życia 3 razy na dzień po 30 mg BCG (ostatnio twierdzi on, że wystarczy jednorazowa dawka 100 mg *per os* między 4. a 10. rokiem życia). Już w 6. tygodniu odczyn jest w 90% dodatni. Dzieci, znajdujące się w opłakanych warunkach życia w tych krajach, są narażone na zakażenie od chwili urodzenia. Bezwzględnym warunkiem skuteczności tych szczepień jest obowiązkowa częsta rewakcynacja: 100 mg BCG z początkiem każdego miesiąca w ciągu 1/2 roku. Ogólna dawka wynosi przeciętnie 1 g. Z 61 w powyższy sposób zaszczepionych noworodków (wg danych I tymczasowego doniesienia de Assisa) żadne nie zostało zakażone gruźlicą, 9 zaś spośród nich (z wyraźną hiperergią) reagowało powiększeniem obwodowych gruczołów chłonnych. Jest najciekawsze to, że olbrzymia większość dzieci po mocniejszym odczynie na początku szczepienia uległa odczuleniu i wykazywała słaby, hipoergiczny odczyn tuberkulinowy (wrażliwość dopiero na 10 mg tuberkuliny zastosowanej śródskórnie).

Inni autorzy, zwłaszcza Saye z Buenos Aires. Rosemberg oraz ostatnio Fourestier, w całości potwierdzili spostrzeżenia de Assisa zarówno co do nieszkodliwości, jak i skuteczności tej nowej „desensybilizującej" i „konkomitującej" metody szczepienia. W ten sposób ustalona ponad wszelką wątpliwość — na Międzynarodowym Zjeździe BCG w r. 1948 — ochronna wartość śródskórnych szczepień i skaryfikacji rozciąga się również na doustny sposób stosowania BCG, który w razie dużych i powtórnych dawek uzyskał pełną rehabilitację.

Powyższe zdumiewające wyniki które miały ostatecznie rozwiązać zagadnienie ochrony przed pierwotnym zakażeniem, zachęciły szereg badaczy, zwłaszcza ftizjatrów i internistów, do dalszych, rzekłbym, zuchwalszych kroków. Wysunięto na porządek dzienny zagadnienie zabezpieczenia się już nie przed pierwotnym zakażeniem, lecz przed powtórnymi zakażeniami, przeciwko którym szczepienie BCG ma stwarzać osłonę w najlepszym razie w 20% przypadków, reszta zaś — 80% — w dalszym ciągu dostarcza żeru prątkowi w procesach gruźlicy trzeciorzędnej. Postanowiono wykorzystać pomyślne wyniki odczulania osesków (czyli w gruncie rzeczy odczulenia alergików „bydlęcych" — tzn. osób, które się stały na początku hipoergikami pod wpływem BCG) dla celów odczulenia dorosłych zdrowych alergików powtórnymi i silnymi dawkami BCG. Silveira i Medeiros podali *per os* 57 dorosłym alergikom z zakażonego środowiska dawki po 100 do 500 mg za pierwszym razem, Silveira 184 analogicznym alergikom w wieku od 15 do 40 lat podał dawkę totalną od 0,2 do 1 g, wreszcie Rosemberg — w r. 1950 — dał 212 osobom przeważnie z prątkującego środowiska po globalnej dawce 0,2 do 3,2 (przy poszczególnej dawce à 200 mg). W porównaniu z „kontrolami" nieszczepionymi nie spostrzegali oni ani klinicznie ani radiologicznie, ani bakteriologicznie żadnych objawów reinfekcji pomimo słabych lub nawet ujemnych (pozornie ujemnych — infratuberkulinowych) odczynów tuberkulinowych uzyskanych w drodze wspomnianego odczulenia. Podobne obserwacje przeprowadza ostatnio w Montreuil M. Fourestier oraz A. Blacque-Belair.

Wszyscy ci autorzy mówią o wytworzeniu — przez powtórne i silne odczulenie — zjawiska skórnej tuberkulinowej immuno-anergii, jako niezawodnej do uporania się z reinfektami — z tym wciąż ciążącym nad ludźmi dorosłymi niebezpieczeństwem gruźlicy rozpadowej. Tłumaczą oni m.i. tę tak często spostrzeganą odporność personelu lekarskiego i pomocniczo-lekarskiego przychodni przeciwgruźliczych, jak również częstość ujemnych (pozornie ujemnych) odczynów tuberkulinowych u starców —

zwłaszcza wśród ludności miejskiej — wpływem nawiedzających ich mnogich, drobnych nieuchwytnych reinfekcji. Warto jednak na tym miejscu podkreślić iż spośród brazylijskich badaczy powściągliwsi zalecają pewne ograniczenie kontaktu dziecka z ogniskiem zarazy w ciągu pierwszych 2 miesięcy po szczepieniu.

Obserwacje i projekty epidemiologiczne Ameryki Łacińskiej wywołały zupełnie zrozumiałe poruszenie w świecie lekarskim i skłaniają szereg lekarzy (m.i. Fourestiera i współpracowników, którzy w przemysłowym mieście Montreuil, liczącym 70 tys. mieszkańców, już od kilku lat przeprowadzają na wielką skalę badania odczynów tuberkulinowych u dorosłych) do skontrolowania wyżej omawianych danych spostrzeżeń lub do wykonania prób, czy jest możliwe uzupełnienie dotychczasowej kalmetyzacji tzw. „assizacją" w walce z gruźlicą.

Wszystko, co wyżej powiedziałem, upoważnia na razie do następujących wniosków: 1) stosowanie BCG u noworodków nadal stanowi jedyną, niezawodną, nieszkodliwą lecz skuteczną broń w walce z pierwotnym zakażeniem gruźliczym; 2) dokonywa się rehabilitacja doustnego podawania BCG, jednakże w dawkach dużych i częściej powtarzanych; 3) mnożą się spostrzeżenia co do nieszkodliwości zbieżnego z kontaktem stosowania BCG u dzieci, jeśli higieniczno-społeczne warunki, w jakich się dzieci znajdują, nie zezwalają na wymaganą przez metody klasyczne izolację; 4) nowe będące w toku spostrzeżenia i badania nad odpornością odczulonych dorosłych alergików zdają się zapowiadać zwrot w walce z groźbą reinfektów.

PIŚMIENNICTWO

1. De Assis A.: Vaccin. concomit. au BCG (I Congrés Intern. du BCG — 1948). — 2. Bariety M.: Tr. de Méd. VI. 1952. — 3. Bretey: Vaccin. BCG. Tr. de Med. III, 1951. — 4. Canetti: Alergie tbc chez l'homme — 1946. — 5. Compte-rendu du I Congres inters. du BCG. 1948. — 6. The Conference on Europ. BCG. Programmes. Copenhagen 1950. — 7. Danielewicz, Glińska, Góralówna, Meislowa, Stopnicka: Pediatria Polska 5, 1952. — 8. Fourestier, Blacque-Belair: Pr. Méd. 1952, 31. — 9. Fourestier, Blacque-Belair: Pr. Méd. 1952, 75. — 10. Fourestier, Blacque-Belair: Pr. Méd. 38, 1953. — 11. Lewitan, Łokszow, Kosmodemianski: Ann. de l'Inst. Pasteur — 1930. — 12. Ustvedt: Diagnostic BCG — test, Congrés du BCG, 1948.

JADWIGA MIKLASZEWSKA Kraków

Przypadek zatrucia talem leczony BAL'em i przetaczaniami krwi

(Z III Kliniki Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Krakowie. Kierownik: Prof. dr J. Aleksandrowicz)

Przypadek podany do wiadomości jest przykładem przypadkowego ostrego zatrucia talem.

Chory B. M., lat 33, robotnik, drukarz materiałów bawełnianych i lnianych w Bielsku.

Dnia 2. XI. 1951. tj. w 26 dni przed przybyciem do Kliniki truł szczury jakąś pastą, potem nie myjąc rąk jadł chleb, przy czym nie był pewny, czy nie rozsmarował na chleb pewnej ilości pasty (prawdopodobnie Enka 2).

Dnia 4. XI. 1951. tj. w 2 dni po truciu szczurów, zauważył cierpnięcie palców nóg, następnie łydek tak, że nie mógł pracować, „ponieważ nogi się pod nim uginały", równocześnie doszło do ogólnego osłabienia, zupełnego upadku sił i rozlewnych potów. Zgłosił się do pracy, lecz nie mógł jej wykonywać, ponieważ nie był w stanie utrzymać się na nogach.

Następnego dnia pojawiły się dreszcze oraz silne narywające bóle w stawach kolanowych i skokowych, tudzież rozrywające bóle w obu stopach i podudziach z równoczesną przeczulicą, czemu towarzyszyło cierpnięcie kończyn i uczucie zupełnej bezsiły. Chory udał się do pracy, lecz z powodu nasilających się gwałtownych bólów nie był zdolny do żadnego wysiłku fizycznego i został przewieziony do szpitala miejscowego, gdzie rozpoznawano zapalenie stawów i zastosowano leczenie przeciwgośćcowe oraz środki przeciwbólowe. Nasilenie jednakże nie zmniejszało się nawet po zastosowaniu silnych środków uśmierzających.

Po upływie kilkunastu godzin ciepłota ciała zaczęła wznosić się do 40° wśród dreszczy, po czym dochodziło do rozlewnych potów, do tego dołączyły się gwałtowne bóle okolicy krzyżowej, przechodzące pod obie łopatki. Po kilku dniach doszło do trwałego zaparcia stolca i niemożliwości oddawania moczu. W tydzień od chwili przybycia do szpitala, to jest w 10 dni od czasu trucia szczurów, zaczęły choremu wypadać włosy zarówno z głowy owłosionej, jak i z brwi, rzęs oraz spod pach. Dolegliwości nie tylko nie ustępowały, lecz nasilały się i doszło do stanu krańcowego wyczerpania i wyniszczenia, braku apetytu i bezsenności W tym stanie, tj. w 26 dni od chwili przypuszczalnego zatrucia chory został przekazany do Kliniki w celu leczenia specjalistycznego.

Warunki pracy: chory jest farbiarzem — drukarzem kolorowych materiałów, ma prawie przez cały czas pracy ręce zanurzone po łokcie w barwnikach, głównie w zielonych i niebieskich, które — jak wiadomo — są barwnikami anilinowymi z dużą domieszką arsenu. Warunki życia: mierne. Choroby przebyte: w 13. roku życia dur brzuszny, przed kilkoma tygodniami zatrucie mięsem z konserw. Pali do 40 papierosów dziennie, alkohol pije okolicznościowo, sypia źle.

Badanie przedmiotowe: chory przytomny, podniecony, wykazuje niepokój ruchowy, wielomówność, poza tym jęczy bez przerwy.

Typ budowy: asteniczny. Skóra: żywoczerwona, pokryta kroplistym potem, podściółka tłuszczowa w zaniku, na skórze głowy owłosionej widoczne prawie zupełne wyłysienie, tu i ówdzie kępki włosów, które za dotknięciem ułamują się przy nasadzie. Stwierdza się brak brwi i rzęs w 1/3 zewnętrznej części. Mięśnie szkieletowe w zaniku. Paznokcie wykazują białe poprzeczne prążkowanie. Śluzówka jamy ustnej oraz migdałków rozpulchniona i zaczerwieniona. Na dziąsłach przy nasadzie koron ciemny rąbek szerokości około 1 mm. W dolnych częściach płuc stwierdza się nieliczne rzężenia niedźwięczne oraz trzeszczenia. Narząd krążenia: tony serca ciche, głuche, RR — 150/100, tętno — 120min. Brzuch: prawidłowo wysklepiony, wyraźna bolesność przy obmacywaniu nadbrzusza prawego oraz podbrzusza w okolicy spojenia łonowego, gdzie stwierdza się 20 cm ponad spojeniem pęcherz wypełniony moczem. Wątroba macalna 2 palce poniżej łuku żebrowego, tkliwa. Źrenice równe, okrągłe, oddziaływują dobrze na światło i zbieżność, spojówki zaczerwienione, nastrzykane. Odruchy ścięgniste słabsze, odruchy skórne brzuszne prawie zupełnie zniesione, zniesienie czucia powierzchownego w zakresie powłok brzusznych i kończyn dolnych. Chory nie może stać ani siedzieć o własnych siłach, a nawet unieść głowy. Ruchy czynne w zakresie kończyn dolnych wybitnie osłabione, znaczna bolesność przy ruchach biernych we wszystkich stawach dużych i mięśniach kończyn, zarówno

przy usiłowaniu wykonania ruchów czynnych, jak też i przy ruchach biernych.

Badania pomocnicze: badanie moczu przeprowadzone 4-krotnie; 3-krotnie zmian nie znaleziono, raz stwierdzono obecność leukocytów do kilkudziesięciu w polu widzenia. Odczyn Wassermanna i odczyny pomocnicze: ujemne. Odczyn Biernackiego: po 1 godz. — 63, po 2 godz. — 96 mm, średnio — 54 mm. Badaniem morfologicznym krwi wykazano leukopenię (3000) i eozynofilię (5%). Poziom wapnia i azot niebiałkowy w surowicy krwi nie wykazuje odchyleń od normy. Badanie krwi oraz dobowej ilości stolca i moczu na zawartość talu, rtęci i arsenu w Instytucie Ekspertyz Sądowych w Krakowie wykazało: w moczu — 0,049 mg arsenu w 1000 ml czyli poziom prawidłowy; talu i rtęci nie wykazano.

Zaznaczyć należy, że badanie odbyło się w 26 dni od chwili przypuszczalnego zatrucia.

Badania treści żołądkowej ze względu na ciężki stan chorego nie można było wykonać. Badanie dna oka: zmian nie wykazuje.

Badanie neurologiczne: wykonano w 27 dni od chwili zatrucia, czyli w drugim dniu pobytu chorego w klinice. Neurolog stwierdził: zaniki mięśniowe w obwodowych częściach kończyn dolnych, stopy, podudzia, w mniejszym stopniu — uda i kończyn górnych, głównie na rękach, częściowo na przedramionach. Bolesność uciskowa pni nerwowych. W zakresie czaszki: upośledzenie konwergencji i niedowład nerwów VII i IX, po stronie prawej. Kończyny górne: siła słaba, odruchy ścięgniste i okostnowe obecne. Odruchy brzuszne nieobecne. Kończyny dolne: siła bardzo znacznie upośledzona, odruchów ścięgnistych brak. Czucie powierzchowne w obrębie kończyn dolnych i aż do ± D XII i w obrębie kończyn górnych kłucia szpiką nie odczuwa; na tułowiu od spojenia łonowego do wyrostka mieczykowatego czasem podaje kłucie opóźnione. Pociąganie szpilką ostrą w górnej części uda i na brzuchu odczuwa jako pieczenie.

Badanie neurologiczne po upływie 12 dni: w porównaniu do poprzedniego badania wyraźniejsze są zaniki mięśniowe oraz stwierdza się zniesienie odruchów kolanowych.

Po 23 dniach od chwili pierwszego badania stwierdza się: bolesność uciskową pni nerwowych, wzmożenie odruchów szczególnie kończyn górnych i zniesienie odruchów kończyn dolnych. W kończynach górnych i dolnych spostrzega się wyraźnie zaniki mięśniowe. Czucie powierzchowne zniesione od D XII w dół i do nadgarstka kończyny górnej prawej. W porównaniu z ostatnim badaniem stwierdza się pewną poprawę.

W 68 dni od przybycia chorego do kliniki stwierdza się: *polyneuropathia toxica praec. extr. inferior. Fundus oculi utriusque normalis.* Leczenie bodźcowe *(Vaccineurin)* oraz leczenie fizykalne — masaże, gimnastyka i kąpiele.

W 88 dni od chwili pierwszego badania neurologicznego badanie pobudliwości elektrycznej wykazało całkowity odczyn zwyrodnienia na podudziach i w mięśniach czworogłowych ud. Częściowy odczyn zwyrodnienia pozostałych mięśni ud, mięśni ręki prawej w zakresie inerwacji *n. radialis* i prostowników palca czwartego ręki lewej.

L e c z e n i e: od 2. dnia pobytu chorego w szpitalu rozpoczęto podawanie BAL'u. Preparat ten stosowano w 10% zawiesinie przez pierwsze 4 dni po 1,5 ml 3 razy na dobę, przez następnych 4 dni — po 2 ml 2 razy na dobę, a przez następnych 8 dni — 2 razy na dobę po 1.5 ml. Łącznie wstrzyknięto choremu 58 ml 10% BAL'u czyli 5,8 g, co stanowi maksymalną łączną dawkę.

W czwartym dniu pobytu chorego w klinice po dreszczach ciepłota ciała wzniosła się do 40,6°, przy czym nie stwierdzono żadnej przyczyny tłumaczącej to zjawisko Po 5 dniach podawania BAL'u chory zaczął samodzielnie oddawać mocz, jednakże stolec był w dalszym ciągu zaparty, zaniki mięśniowe, osłabienie oraz rozlewne poty nasiliły się, ciepłota ciała w godzinach popołudniowych dochodziła do 39°. W 8. dniu pobytu chorego w klinice wykonano upust 200 ml krwi i przetoczenie 300 ml krwi, przy czym po tym zabiegu stwierdzono zmniejszenie stanu podniecenia i niepokoju, samodzielne oddawanie moczu i stolca, ustąpienie uczucia palenia i pieczenia w przełyku, natomiast wychudzenie i zaniki mięśniowe stale postępowały. Choremu podano jeszcze jodek potasu doustnie, tiosiarczan sodowy dożylnie oraz nitrogranulogen. Po zastosowaniu tych środków nie zauważono wyraźnej poprawy, jak to wykazuje badanie neurologiczne. Od tego czasu zastosowano regularne upusty 200 ml i przetaczanie po 300 ml krwi w odstępach 3—4-dniowych.

Stan chorego zaczął się wyraźnie poprawiać: objawy ze strony narządów wewnętrznych zaczęły całkowicie ustępować, włosy szybko odrastały, stan psychiczny powrócił zupełnie do normy, objawy porażenne zaczęły powoli ustępować, chory siadał w łóżku, a nawet próbował stanąć na podłodze. Łącznie przetoczono mu 3900 ml krwi w 13 porcjach.

W czasie trwania procesu chorobowego dało się zauważyć znaczne zmniejszenie odporności, w następstwie czego chory przebył 3-krotnie odoskrzelowe zapalenie płuc oraz 2 razy ciężką anginę.

Przebywał on w III Klinice Chorób Wewnętrznych A. M. od dnia 28. XI. 1951 do 5. IV. 1952, czyli 4 miesiące i 8 dni, po czym przeniesiono go do Kliniki Neurologicznej w celu dalszego leczenia.

U z a s a d n i e n i e o g ł o s z e n i a p r z y p a d k u

Chorego przywieziono w 26 dni po zatruciu w stanie, który nie rokował powrotu do zdrowia, co stwierdzić mogłam opierając się na danych z piśmiennictwa znanych autorów, jak O l b r y c h t a i B a r a n o w s k i e g o G r z y w o-D ą b r o w s k i e g o, J a p y, L e w i e g o, H e i n i c h e n a, L u d w i g a, G a u n i e r a i innych.

Wiadomo, że dawka śmiertelna octanu talu wynosi około 1,0 g, siarczanu talu zaś około 0,5 —1,0 g.

Pasta do zatrucia szczurów Enka zawiera 3% siarczanu talu — wagowo tubka ma 0,8 g; pasta Zelio zawiera 2% — wagowo tubka ma 3,18 g siarczanu talu. Z oświadczeń chorego nie można wywnioskować, ile siarczanu talu spożył, natomiast możemy przypuszczać na podstawie objawów klinicznych, że była to dawka duża — około 0,5 g.

Obraz kliniczny nie wróżył choremu życia, a nawet względnego powrotu do zdrowia bez trwałych porażeń.

Po zastosowaniu BAL'u i innych wymienionych środków nie stwierdzono poprawy, po przeprowadzeniu zaś upustów i przetoczeniu krwi ustrój chorego zaczął się szybko regenerować.

Nie jest sprawą rozstrzygniętą, czy BAL powinien być stosowany w zatruciu talem. Autorzy polscy, jak np. L e w i, utrzymują, że działanie lecznicze BAL'u ma w tym przypadku duże znaczenie, natomiast autorzy czescy opierając się na doświadczeniach przeprowadzonych na zwierzętach, zwłaszcza na badaniach na szczurach, dochodzą do wręcz przeciwnych wniosków.

Wspomnę tylko o badaniach P a s t y n s k y' e g o i S i m o n a, którzy donoszą, że BAL nie tylko nie działa leczniczo, lecz przeciwnie — szkodliwie, dając z talem trudno rozpuszczalne

związki toksyczne, jak to zauważono także stosując BAL w zatruciach ołowiem, żelazem i selenem.

PIŚMIENNICTWO

1. Glaister J.: Medical jurisprudence and Toxicology. Edinburgh 1947, p. 519. — 2. Gnoiński S.: Czasopismo sądowo-lekarskie 1937, str. 194 — 3. Gnoiński S.: Czasopismo sądowo-lekarskie 1936, str. 264. — 4. Goroncy und Berg R.: Thalium-Vergiftung. Sammlung von Vergiftungsfällen 1933, Seite 228. — 5. Grzywo-Dąbrowski W.: Czasopismo sądowo-lekarskie 1937, str. 9. — 6. Hartwig W. i Szeskin J.: Polski Tygodnik Lekarski 1947, str. 1439. — 7. Heinichen W.: Thalium-Vergiftung (Selbstmordversuche mit Zeliopaste). Sammlung von Vergiftungsfällen 1951, Seite 27. — 8. Japa J. i Kusiak M.: Przegląd Lekarski. Rok, VI, seria II, 1950, str. 9—10. — 9. Japa J. i Kusiak M.: Przegląd Lekarski Rok, VI, seria II, 1949, str. 109. — 10. Lewi Z.: Pol. Tyg. Lek. Rok, V, 1950, r. Nr 7, str. 263 i Nr 8, str. 298. — 11. Ludwig i Gaunier: Czasopismo sądowo-lekarskie 1936, T. IX, str. 236. — 12. Olbrycht J. i Baranowski W.: Czasopismo sądowo-lekarskie 1936, Rocznik IX, str. 119. — 13. Pastinsky St., Simon N., Andrasy K.: Acta dermatologica et venerologica 1951 r. Nr 3, str. 331—336. — 14. Schilling-Siengalewicz S.: Toksykologia. Poznań 1947, Księgarnia Akademicka, str. 153. — 15. Thyresson N.: Acta dermatologica et venerologica 1951. Nr 1, str. 327. — 16. Unseld: Czasopismo sądowo-lekarskie 1936, T. IV, str. 235.

KAZIMIERZ JASIŃSKI Poznań
LEON CHODERA

Leczenie niedokrwistości złośliwej (typu Addisona-Biermera) kwasem foliowym

(Z I Kliniki Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Poznaniu. Kierownik: Prof. dr med. Stefan Kwaśniewski)

Wyczerpujące poglądowe prace Łozińskiego i Fejgina wykazują, jak bogate jest obecnie piśmiennictwo omawiające chemię i farmakologię kwasu foliowego oraz dane kliniczne i eksperymentalne dotyczące tego leku. Dlatego też — na wstępie — w największym tylko skrócie przypomnimy historię jego odkrycia i wprowadzenia do lecznictwa.

Jak wiadomo, badania licznych ośrodków doprowadziły do stwierdzenia, że istnieją w przyrodzie związki należące do zespołu witaminy B, które okazały się niezbędnymi czynnikami wzrostowymi dla pewnych bakterii *(lactobacillus casei, streptococcus foecalis)* a ponadto usuwającymi zaburzenia wzrostu i doświadczalną megalocytową niedokrwistość szczurów, kurcząt (witamina Bc) i małp (witamina M). Powyższe, pozornie różne ciała udało się podciągnąć pod wspólny mianownik z chwilą wykrycia w r. 1942 przez Mitchella, Snella i Williamsa w szpinaku, a w r. 1943 przez Sztockstada w wątrobie kwasu foliowego. Angier w r. 1945 określił jego budowę chemiczną jako kwasu pteroilglutaminowego i wytworzył go syntetycznie. Okazało się wówczas, że kwas foliowy jest w przyrodzie obficie rozpowszechniony w postaci sprzężonej, wieloglutaminowej (tj. zawierającej większą liczbę cząsteczek kwasu glutaminowego) jako: 1) kwas pteroilheptaglutaminowy — odpowiadający wspomnianej witaminie Bc uzyskanej z drożdży; 2) kwas pteroiltriglutaminowy — odpowiadający *lactobacillus casei factor* lub syntetycznie uzyskanej teropterynie (Wilkinson i Israels).

Spies, Moore, Vilter, Wilkinson, Israels i inni, opierając się na spostrzeżeniach eksperymentalnych, wprowadzili kwas foliowy w r. 1945 do leczenia niedokrwistości megalocytowych z dobrym wynikiem.

W I Klinice Chorób Wewnętrznych A. M. w Poznaniu leczyliśmy kwasem foliowym *(acidum folicum* — Polfa) w r. 1951 i w pierwszym kwartale r. 1950 — 20 przypadków niedokrwistości złośliwej typu Addisona-Biermera (9 mężczyzn i 11 kobiet). Z liczby tej większość stanowią chorzy z nawrotami choroby, leczeni już uprzednio szpitalnie; tylko w 7 przypadkach (przypadki 8, 10, 13, 14, 15, 16, 19) chodziło o pierwszorazowe leczenie szpitalne, z czego w 3 przypadkach (10, 13, 15,) chorzy bezskutecznie pobierali ambulatoryjnie przetwory wątroby.

U każdego chorego wykonywano w celach rozpoznawczych niezbędne badania pomocnicze: morfologiczne badanie krwi obwodowej i szpiku kostnego, oznaczenie czasu krwawienia i krzepnięcia, oznaczenie bilirubinemii ilościowo i jakościowo wg H. v. den Bergha, badanie osmotycznej oporności krwinek czerwonych, badanie czynności wydzielniczej żołądka, badanie radiologiczne przewodu pokarmowego oraz badanie kału na jaja pasożytów. Poza tym w okresie spodziewanego przełomu retikulocytowego oznaczano codziennie lub co drugi dzień liczbę retikulocytów oraz szybkość opadania krwinek czerwonych wg Westergrena (OB). Wreszcie w części przypadków kontrolowano dwu- lub trzykrotnie obraz szpiku kostnego w różnych okresach leczenia.

W naszym materiale w 6 przypadkach niedokrwistości złośliwej wykazano objawy *myelosis funicularis* (2, 3, 6, 7, 12, 19). Były to lekkie postacie choroby (nierówność odruchów głębokich z kończyn dolnych, zaburzenia czucia powierzchniowego, osłabienie siły mięśniowej), a tylko przypadek 19 wykazał ciężki proces.

Podstawowa dawka wyjściowa kwasu foliowego wynosiła 20 mg (2x1 tabl.); tylko w niektórych przypadkach zwiększaliśmy ją do 40—60 mg *pro die*, na ogół jednak w 3—4 tyg. leczenia zmniejszaliśmy do 10 mg na dzień. Zły stan ogólny niektórych chorych zmusił nas do szybkiej interwencji leczniczej w postaci jednorazowego przetoczenia krwi konserwowanej w ilości 500 ml (przypadki: 7, 10, 11, 14, 15, 16, 18). Wreszcie w większości przypadków podawaliśmy w końcowym okresie leczenia żelazo *(ferrum sulfuricum* 3x2 tabl. po 0,2).

W pełnym obrazie niedokrwistości złośliwej poziom żelaza w surowicy jest wprawdzie wysoki, co wywołane jest dwoma czynnikami:

1) przedwczesnym rozpadem megalocytów i 2) opóźnioną syntezą hemoglobiny (Heilmeyer, Hemmeler, B. Jasiński i inni), jednak w okresie szybkiej odnowy normoblastycznej dojść może do jego niedoboru i wówczas — mimo stosowania pełnowartościowych przetworów wątrobowych — następuje zahamowanie dalszego spodziewanego przyrostu hemoglobiny, a wskaźnik barwnikowy opada niekiedy poniżej jedności.

Tabela I

Nr.	Płeć wiek	Dni	Erytr. w milj.	Hb w %	Szczyt retikuloc. dzień	Szczyt retikuloc. %	Ogólna dawka kw.fol.	Uwagi
1.	m. 48	0 30	1.04 4.19	32 79	7	5.8	560	
2.	m. 56	0 36	2.17 4.70	68 84	8	6.7	540	*myelosis funicularis* od 12 dnia - wit B-12 (Ogółem 270 g).
3.	m. 55	0 32	2.6 3.3	36 67	9	14.8	640	*myelosis funicularis.*
4.	m. 43	0 39	2.02 3 68	43 77	8	7.7	780	
5.	m. 52	0 36	1.13 8.86	27 75	6	29.7	720	
6.	m. 50	0 33	2 74 4.14	58 84	11	7,2	1000	*myelosis funicularis.*
7	m. 61	0 58	0.9 3.49	23 71	7	7.3	1160	*myelosis funicularis* transfuzja 500 ml od 53 dnia · wit B-12 (Ogółem 45 g).
8,	k. 54	0 44	1.56 3.41	32 70	5	9.8	1020	pojawienie się *glossitis.* od dnia - surowa wątroba.
9.	k. 41	0 60	1.87 3.8	40 80	19	19.2	2420	
10	k. 61	0 27	0.77 3.83	27 75	7	15.5	540	transfuzja 500 ml.
11.	k 43	0 66	3 86 3.4	73 69	50	4.0	1860	przed leczeniem transfuzja 1 50 ml. od 4 dnia Wit. B-12 (Ogółem 90 g).
12.	k. 48	0 60	2.7 3.3	57 66	25	9.3	1220	pojawienie się *glossitis. myelosis funicularis*, od 4 dnia — surowa wątroba.
13	k. 22	0 44	1.6 3.74	35 75	11	7.5	880	
14.	k. 53	0 48	1.32 3.7	21 72	5	5.4	960	transfuzja 500 ml.
15.	k. 46	0 47	1.09 3.2	30 67	7	18.6	440	transfuzja 500 ml.
16.	k. 28	0 31	1.32 3.36	30 68	10	7.0	440	transfuzja 500 ml.
17.	k. 38	0 39	1.45 3.93	36 71	17	7.1	390	transfuzja 25 ml
18.	k. 40	0 18	1.2 2.42	30 50	9	18.6	640	transfuzja 00 ml., *pyelitis*, od 19 dnia przetwory wątroby (brak ac. fol.)
19.	m. 43	0 19	2.7 3 27	55 72	9	8.5	380	*myelosis funicularis. Ca. ventriculi.*
20.	m. 43	0 27	1.98 4.0	46 77	8	10 0	280	

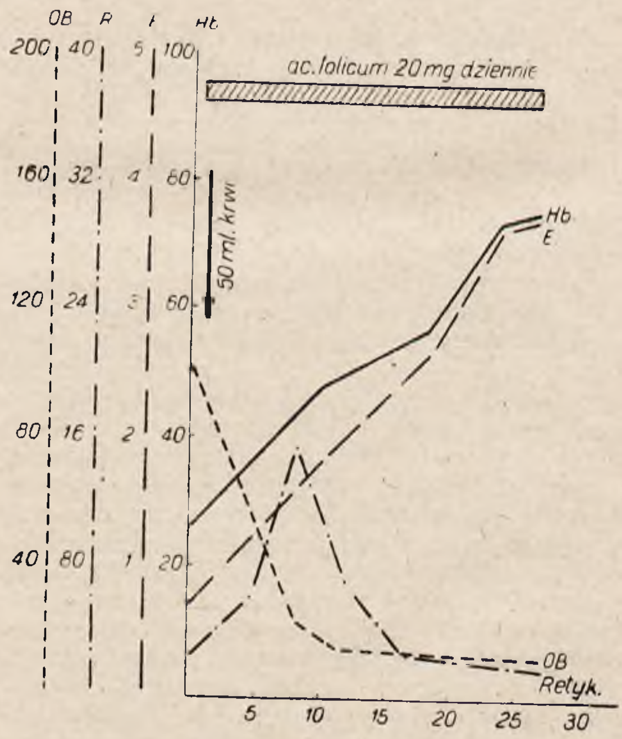
W części przypadków nie uzyskaliśmy wystarczającego wyniku leczenia kwasem foliowym; wówczas stosowaliśmy przetwory wątrobowe; lub witaminę B_{12}. Wszystkim chorym po wypisaniu z Kliniki polecaliśmy pobieranie kwasu foliowego i preparatów wątrobowych.

Najważniejsze wyniki leczenia ujęte są w tabeli I.

Tabela II

E_1	Hb_1	Dni	Ilość zużytego kw. foliow.	Szczyt retykulocyt. dzień	Szczyt retykulocyt. %	E_2	Hb_2
1·7 0·3-2·7	42 27—68	34 27—44	610 mg. 280—880	8 7—11	12 5.8-29.7	4,0 3·7-4·7	78 75—84

Leczenie kwasem foliowym doprowadziło do zadawalającej remisji hematologicznej w 8 przypadkach (1, 2, 4, 5, 6, 10, 13, 21). Wyniki leczenia tej grupy chorych ilustruje tabela II, w której E1 i Hb1 oznaczają liczby krwinek czerwonych (w milionach) oraz hemoglobiny (w odsetkach) przed leczeniem, E 2 i Hb 2 — po leczeniu; w poszczególnych rubrykach podano wartości przeciętne, a pod nimi — graniczne. (od — do).



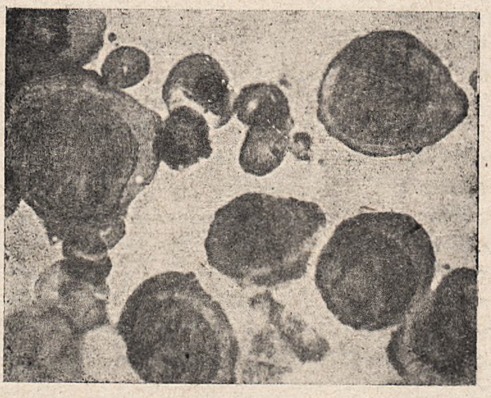
Ryc. 1 Przypadek 10

Kontrolne badania szpiku kostnego wykazały jego przemianę z odnowy megaloblastycznej w normoblastyczną (patrz mikrofotografie).

Równolegle do remisji hematologicznej poprawiał się stan podmiotowy chorych (ustępowanie osłabienia, szybka poprawa łaknienia,

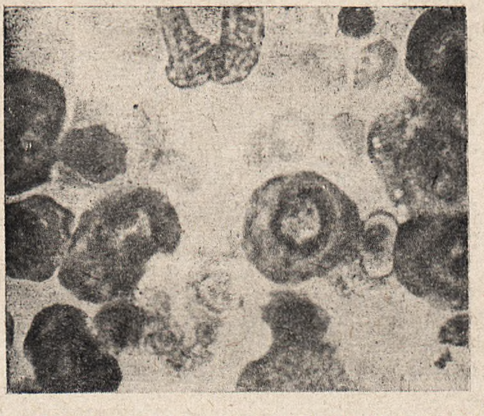
przyrost wagi ciała itp.). Graficzną ilustracją pomyślnego wyniku leczenia jest wykres (Ryc. 1)

Przypadki 16 i 17 wykazały długotrwałą retikulocytozę, co można by wytłumaczyć niedostateczną ilością podawanego leku i związaną



Ryc. 2. Mikrofotografia. Przyp. 1. Szpik przed leczeniem. Typowe promegaloblasty i megaloblasty zasadochłonne.

z tym opóźnioną remisją. Odnosimy bowiem wrażenie, że przy doprowadzeniu większej ilości kwasu foliowego (co było niemożliwe z powodu chwilowego braku) uzyskalibyśmy zadawalający wynik leczenia.

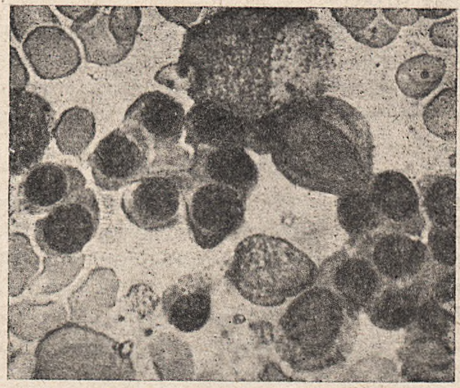


Ryc. 4. Mikrofotografia. Przyp. 5. Szpik przed leczeniem. Megaloblasty zasadochłonne z dużymi zmianami zwyrodnieniowymi jąder.

Przypadek 11 okazał się zupełnie oporny na leczenie kwasem foliowym. Chora została przyjęta z kliniki chirurgicznej, gdzie po ustaleniu właściwego rozpoznania przetoczono doraźnie 1,500 ml krwi konserwowanej; długotrwałe podawanie kwasu foliowego nie przeciwdziałało postępującemu pogarszaniu, a dopiero wit. B_{12} wywołała poprawę.

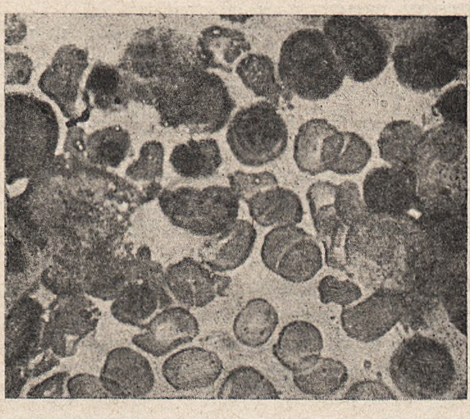
W pozostałych przypadkach wynik leczenia był niedostateczny: i tak w przypadkach 7, 14, 15, po upływie 47 — 58 dni stosowania kwasu foliowego hemoglobina nie przekraczała wartości 67—72%; w przypadkach 8 i 12 w czasie leczenia pojawił się stan zapalny języka *(glossitis Hunteri)*, który stopniowo ustępował po dodatkowym podaniu czynnych wyciągów wątrobowych.

W 5 przypadkach (3, 4, 8, 9, 11) pojawiła się w przebiegu leczenia eozynofilia, dochodząca do 8% — 11% krwinek białych; notujemy ten fakt, obserwowany często przy leczeniu wątrobowym, a nie występujący w przypadku podawania witaminy B_{12} (Mallarmé).



Ryc. 3. Mikrofotografia. Przyp. 1. Szpik w 7 dniu leczenia kwasem foliowym (120 mg) — gniazda normoerytropoezy.

Jak już wspominaliśmy, w 6 przypadkach niedokrwistości złośliwej były objawy choroby sznurowej, ale tylko jeden z nich (19) okazał się postacią ciężką tej choroby: objaw Babińskiego obustronnie dodatni, ataksja (objaw



Ryc. 5. Mikrofotografia. Przyp. 5. Szpik w 6 dniu leczenie kwasem foliowym (100 mg). Normoerytropoeza.

Romberga i próba pięta-kolano silnie dodatnie), chód atakt yczno-spastyczny; duże zaburzenia czucia powierzchniowego w kończynach dolnych, mniejsze w kończynach górnych. W obrazie klinicznym dolegliwości neurologiczne wysuwały się zdecydowanie na plan pierwszy; objawy niedokrwistości złośliwej wyrażone były miernie. Dodamy od razu, że pod koniec spostrzegania wykryto raka żołądka potwierdzonego operacyjnie. Chory przebywał w klinice 103 dni, w tabeli ujęliśmy jednak okres wyłącznego leczenia kwasem foliowym (19 dni). W tym czasie zaznaczyła się wyraźna poprawa hematologiczna bez jakiegokolwiek wpływu na chorobę sznurową. Później zastosowano wit. B_{12} (dawka ogólna 600 gamma), co wywołało dużą poprawę w zakresie zmian neurologicznych (zmniejszenie stanu spastycznego kończyn dolnych, ustępowanie zaburzeń czucia powierz-

chownego). W tym okresie podano dwukrotnie — po 14 dni — kwas foliowy (20 mg na dzień) i wówczas odnieśliśmy wrażenie, że lek ten wzmagał korzystny wpływ wit. B_{12}; chory uskarżający się dotąd na osłabienie, adynamię mięśniową, poczuł się wyraźnie silniejszy i chętniej opuszczał łóżko.

W żadnym z pozostałych 5 przypadków choroby sznurowej nie stwierdziliśmy pogarszania się objawów neurologicznych pod wpływem kwasu foliowego — zarówno w czasie jego stosowania, jak i po upływie 5—12 miesięcy (kontrolne badania ambulatoryjne).

Streszczając wyżej przedstawione wyniki, stwierdzić można, że kwas foliowy w 10 przypadkach niedokrwistości złośliwej na 20 spostrzeganych doprowadził w najkrótszym czasie do pełnej remisji hematologicznej, zupełnie przypominającej wyniki leczenia wątrobowego. Pozostałe przypadki pouczają jednak, że kwas foliowy nie dorównuje czynnym wyciągom wątrobowym (niedostateczny przyrost Hb i krwinek czerwonych mimo wielotygodniowego leczenia, utrzymująca się makrocytoza i nadbarwliwość, pojawienie się zmian zapalnych języka), w szczególności dlatego, że nie leczy powikłań układu nerwowego. Nie stwierdziliśmy jednak ujemnego wpływu kwasu foliowego na tę chorobę i odnosimy wrażenie, że lek ten jest dla choroby sznurowej obojętny.

Szczytowe wartości retikulocytoz były bardzo niejednolite i na ogół wyraźnie niższe (z wyjątkiem przypadków 3, 5, 9, 12) od oczekiwanych z formuły Isaacsa i Friedmanna

$$R = \frac{32 - 22\ Eo}{1 + 0,5\ Eo}$$

z której Eo równa się początkowej liczbie krwinek czerwonych w milionach.

Wg ogólnie przyjętych poglądów porównanie wyników uzyskanych z tej formuły z rzeczywistymi jest dobrym sprawdzianem skuteczności leku i stosowania optymalnej dawki; niskie na ogół wartości retikulocytoz w naszym materiale dowodziłyby, że przemiana szpiku megaloblastycznego w normoblastyczny pod wpływem kwasu foliowego dokonuje się stosunkowo wolno. Wydaje się jednak, że zjawiska biologiczne nie zawsze dają się ująć matematycznie, skoro w niektórych naszych przypadkach — mimo niskiej retikulocytozy — przyrost hemoglobiny i krwinek czerwonych był zadowalający.

Dawkowanie w zasadzie jest indywidualne — w naszym jednak materiale 20 mg kwasu foliowego *pro die* okazało się dawką wystarczającą w większości przypadków.

* *
*

Omówione powyżej w dużym skrócie wyniki nie wnoszą w zasadzie nic nowego do zagadnienia wpływu kwasu foliowego na niedokrwistość złośliwą. Ostatnie doniesienia dość istotnie jednak zmieniają prawie utarte poglądy i dlatego uwzględnienie ich na tle poruszanych już przez Łozińskiego i Fejgina zagadnień wydaje się konieczne.

Wszyscy autorzy zgodni są co do tego, że kwas foliowy nie zapobiega nawrotom niedokrwistości złośliwej; poza tym związek ten nie leczy komponenty neurologicznej, a wg niektórych autorów (Wilkinson i Israels, Roos i współprac., Spies i Stone, Meyer i inni) działa wybitnie pogarszająco. Powstały nawet teorie tłumaczące to zjawisko; tak np. Ross i współpr. przypuszczają, że kwas foliowy interferuje z przemianą glutaminową tkanki nerwowej (w sposób podobny do hamującego wpływu kwasu paraaminobenzoesowego na związki sulfonaminowe, co ma prowadzić do zaburzeń w tworzeniu lub działaniu acetylocholiny). Interpretacja ta nie znalazła jednak potwierdzenia w badaniach Jukesa. Davidson i Girdwood uważają, że niekorzystny wpływ kwasu foliowego na chorobę sznurową jest następstwem antagonizmu między poszczególnymi składnikami zespołu witamin B; podawanie jednego składnika ma bowiem wywoływać objawy niedoboru innego, czego dowodem są różne spostrzeżenia kliniczne, jak np. pelagra powstająca w wyniku leczenia zespołu Plummer — Vinsona riboflawiną, pelagra po podawaniu wit. B_1 i C itp. Sugestia powyższa znalazła pewne poparcie w spostrzeżeniach Vannotiego, który uzyskał w leczeniu kwasem foliowym niedokrwistości złośliwej dłuższe od innych autorów remisje (6—10 mies.) dzięki dodatkowemu podawaniu wit. B *complex*.

Ostatecznie więc początkowe optymistyczne opinie zakończyły się prawie zgodnym wnioskiem, że kwas foliowy jest w leczeniu niedokrwistości złośliwej właściwie zbędny, a wg niektórych autorów przeciwwskazany. Wykrycie w r. 1948 wit. B_{12} (Rickes, Lester Smith) stało się jednym z największych osiągnięć leczniczych ostatnich lat. Okazało się wkrótce, że wit. B_{12} jest owym poszukiwanym czynnikiem zewnątrzpochodnym w teorii Castle'a, chociaż wydaje się niezupełnie dotąd wyjaśnione, czy tylko jeden czynnik zewnątrzpochodny chroni przed wystąpieniem choroby Addisona-Biermera. Jednocześnie jednak w rozważaniach patogenetycznych opartych o ostatnie zdobycze odżył na nowo problem kwasu foliowego, ponieważ ciało to i wit. B_{12} wykazują niezmiernie interesujące związki biologiczne. Tak np. dodatek wit. B_{12} do diety kur z doświadczalną niedokrwistością wywołuje wzrost liczby krwinek czerwonych; równoległy wzrost hemoglobiny zjawia się dopiero pod wpływem kwasu foliowego (Nichol i współpr.). Równoczesne podawanie aminopteryny (kwas 4-amino-pteroilglutaminowy, antagonista kwasu foliowego) i wit. B_{12} znosi zupełnie leczniczy wpływ tej ostatniej w niedokrwistości złośliwej. W czasie podawania wit. B_{12} dochodzi do wzmożonego wydalania kwasu foliowego ze stolcem.

Powyższe fakty nasuwają myśl, że kwas foliowy jest niezbędny do pełnego działania wit.

B_{12} (wzmaga wchłanianie wit B_{12} z jelit?, przeciwdziała jej wykorzystaniu przez współzawodniczące z ustrojem bakterie jelitowe?). W oparciu o powyższe przesłanki wielu autorów poczyniło ostatnio interesujące próby leczenia choroby Addisona-Biermera doustnym podawaniem wit. B_{12} i kwasu foliowego.

Jak wiadomo, wit. B_{12} działa tylko po zastosowaniu pozajelitowym w dawkach rzędu gamma. Podawanie *per os* nawet w ogromnych ilościach (3000 gamma) nie wywiera leczniczego wpływu (H a l l) lub daje lekką poprawę hematologiczną, co U n g l e y i S c h i l d s tłumaczą szczątkowymi pozostałościami czynnika wewnętrznego w niektórych przypadkach choroby Addisona-Biermera.

Tymczasem R e i m e r i B r e u, M a y e r i współpr. oraz inni stosowali doustnie wit. B_{12} w ilości 15—40 gamma łącznie z kwasem foliowym 1,6—4 mg dziennie, a więc w dawce, która niewątpliwie nie wystarcza do wywołania remisji. Tą drogą uzyskali niespodziewanie dobre wyniki w zakresie zarówno niedokrwistości, jak i powikłań nerwowych, wyniki nie ustępujące w zasadzie wynikom przy pozajelitowym podawaniu witaminy B_{12}.

Powyższe kliniczne spostrzeżenia wskazują w sposób przekonywujący na rolę, jaka jednak przypada kwasowi foliowemu w patogenezie niedokrwistości złośliwej. Poglądy w tej sprawie stale ulegają zmianie. Wg początkowej koncepcji istotą choroby Addisona-Biermera miała być niemożność wyzwalania w przewodzie pokarmowym wolnego kwasu foliowego z jego „nieczynnych" wieloglutaminowych połączeń (D a v i d s o n, B e t h e l l i współpr.). Jednak W i l k i n s o n, I s r a e l s M e y e r i współpr. uzyskali remisję także po stosowaniu związków sprzężonych, a J u k e s i S t o k s t a d tłumaczą niepowodzenie poprzednich autorów: 1) stosowaniem zbyt małych dawek, 2) faktem, że naturalne związki sprzężone w odróżnieniu od związków syntetycznych mogą zawierać ciała hamujące koniugazy,[1] co przeciwdziała hydrolizie związków sprzężonych.

Ostatnio N i c h o l i współpr. oraz E l v e h j e m i współpr. doszli do wniosku, że wit. B_{12} ułatwia syntezę lub co najmniej śpichrzanie kwasu foliowego w wątrobie i na odwrót — kwas foliowy wspomaga asymilację lub wzbogacenie się tego narządu w wit. B_{12}; w takim ujęciu niedobór jednego z tych ciał musi powodować zaburzenia w zasobach ustroju w pozostały czynnik.

R i e t h m ü l l e r i T h e d e r i n g w logicznym nawiązaniu do tego poglądu podawali pozajelitowo B_{12} łącznie z kwasem foliowym i uważają, że takie skojarzone leczenie daje lepsze wyniki niż stosowanie samej wit. B_{12}.

* *
*

[1] zaczyny zawarte w prawidłowych zwierzęcych narządach i tkankach; uwalniają one kwas foliowy ze związków sprzężonych.

Praktyczne wnioski, jakie nasuwają się obecnie na podstawie piśmiennictwa i własnych obserwacji, ująć można następująco: kwas foliowy nie nadaje się jako wyłączny środek do leczenia choroby Addisona-Biermera, ponieważ nie zabezpiecza przed nawrotami, nie leczy zmian zapalnych języka, a przede wszystkim nie usuwa powikłań ze strony układu nerwowego. Nie jest on bowiem ani czynnikiem zewnątrzpochodnym, ani wewnątrzpochodnym wg C a s t l e'a, ale witaminą niezbędną dla prawidłowej czynności układu krwiotwórczego. Poza tym jednak kwas foliowy wykazuje niewątpliwe, choć niezupełnie jeszcze jasne związki z czynnikiem zewnątrzpochodnym i dlatego jego stosowanie w niedokrwistości złośliwej łącznie z przetworami wątroby jest w pełni uzasadnione. W szczególności interesujące doniesienia o pomyślnym działaniu łącznego d o u s t n e g o podawania wit. B_{12} i kwasu foliowego dowodzą pewnej i dość istotnej roli, jaką związek ten odgrywa w patogenezie choroby Addisona-Biermera.

Dalsze spostrzeżenia kliniczne wykażą, czy tego rodzaju leczenie będzie oznaczało jakiś postęp w porównaniu z dobrze znanym i rozwiązującym problem leczenia działaniem wit. B_{12}.

Kwas foliowy, którego zakres stosowania obejmuje przede wszystkim takie niedokrwistości nadbarwliwe, jak niedokrwistość złośliwa ciężarnych, niedokrwistość po resekcjach żołądka, po usunięciu większych odcinków jelita cienkiego, *nutritional anaemia* (S p i e s), *sprue* — może z powodzeniem zastąpić przetwory wątrobowe i wit. B_{12}, w pierwszym okresie leczenia choroby Addisona-Biermera, tj. do czasu przemiany szpiku megaloblastycznego w normoblastyczny; w dalszym jednak etapie stosowanie czynnych przetworów wątrobowych lub wit. B_{12} jest konieczne. Dawka dzienna około 15—20 mg jest na ogół wystarczająca i nie odbiega od zaleceń większości autorów.

Poza tym jednak istnieją przypadki niewątpliwej niedokrwistości typu Addisona-Biermera bądź oporne, bądź wykazujące nadwrażliwość na przetwory wątrobowe, w których można z pożytkiem zastosować kwas foliowy. Dlatego też ostatecznie uważamy, że lek ten — mimo wszystko — wzbogaca nasze możliwości w zwalczaniu niedokrwistości złośliwej.

Wreszcie ostatnie zagadnienie zasługujące na wzmiankę. Wykres (Ryc. 1) ilustruje m.in. zachowanie się odczynu Biernackiego w czasie leczenia niedokrwistości złośliwej. Jak widać OB — na początku wybitnie przyśpieszony — zmniejsza się gwałtownie i osiąga wartość bardzo bliską prawidłowej w okresie przełomu retikulocytowego. Pierwszy R e i c h e l zwrócił uwagę na to zjawisko i podkreślił, że jest ono przewyższającym nawet oznaczenia retikulocytów, ponieważ 1) OB jest prostsze w wykonaniu, 2) przełom retikulocytowy można łatwo przeoczyć, jeśli nie dokonuje się oznaczeń co-

dziennie, 3) niedostateczne dawkowanie wywołuje wprawdzie przełom retikulocytowy, ale może nie doprowadzić do remisji; wówczas jednak OB nie ulega zmniejszeniu.

Przyspieszony OB jest w zasadzie najprostszym odczynem dowodzącym przesunięć w białkach osocza. Nie odnosi się to jednak do niedokrwistości złośliwej, bo- jak zdołali wykazać Wuhrmann, Wunderly i Milczoch — przyspieszony OB w tej chorobie pochodzi od czynnika komórkowego, a nie humoralnego krwi. W zakresie białek osocza nie wykrywa się bowiem — poza nieznaczną hipoproteinemią — żadnych zaburzeń, natomiast — patologiczne krwinki czerwone szybko ulegają aglomeracji, co stanowi główną przyczynę ich przyspieszonego opadania. Do zagadnienia roli czynnika komórkowego w mechanizmie OB powrócimy w oddzielnym doniesieniu, tymczasem zaś, za Reichelem i innymi możemy powtórzyć, że badanie odczynu Biernackiego jest miarodajnym wskaźnikiem skuteczności leczenia i może w dużej mierze zastąpić oznaczenie retikulocytów. Gdy jednak mimo poprawy hematologicznej opadanie krwinek będzie stale przyśpieszone, wówczas myśleć należy o innym, współistniejącym procesie (stan zapalny, nowotwór).

PIŚMIENNICTWO

1. Brücke F.: Wien. Klin. WSchr. 1951, 50, 951, — 2. Davidson L. S. P. Girdwood R. H.: The Lancet 1950, 6497, 360. — 3. Davidson L. S. P., Girdwood R. H.: Brit. Med Journ. 1948, 4556, 819. — 4. Duke W. I., Hind H. G.: The Lancet 1950, 6603, 486. — 5. Fejgin M.: Polski Tyg. Lek. 1951 49/50. 1588. — 6. Jasiński B.: Helv. Med. Acta. Serie A. Vol. 16 (1949) Fasc. 2. 67—86. — 7. Jasiński B. i Karsak N.: Praxis, 1948, 39. — 8. Klinger M. i Lüdin H.: Helv. Med. Acta. 1948, Vol. 15, Fasc. 4/5, 461. — 9. Lüdin H.: Helv. Med. Acta. 1948, Vol. 15. — 10. Łoziński I.: Polski Tyg. Lek. 1951, Nr 9/10 i 11, str. 319, 353. — 11. Mallarmé I., Schneider I., Nicolle: streszcz. Schw. Med. Wschr. 1951, 50, 1260. — 12. Meyer L. F., Ritz N. D., Fink H., Milberg M. S.: Acta Med. Scand. Vol. 140, fasc. IV. 1951, 307. —

13. Reichel H.. Blutkörperchensenkung. P. Springer — Wien 1936. — 14. Reimer E. E. und Breu M.: Wien. Klin. Wschr. 1952, 4, 64. — 15. Reimer E. E.: Wien. Klin. Wschr. 1951, 50, 941. — 16. Ross I. F., Belding H. und Paegel B. L.: Blood, 1948, 3, 69—90. — 17. Spies T. D.: The Lancet 1950, 6494, 239. — 18. Thedering F. und Riethmüller H.: Schw. Med. Wschr. 1951, 50, 1238. — 19. Tempka T.: Choroby układu krwiotwórczego. Tom I. P. Z W. L. W-wa 1950. — 20. Tempka T.: Ostatnie zdobycze w zakresie hematologii. Szpitalnictwo Polskie, Tom III, 1950, 2—3, 389. — 21. Tausk M. Schw. Med. Wschr. 1951, 12, 275. —

22. Wilkinson I. F.: Brit. Med. Journ. 1948, 4555, 4552, 822. — 23. Wilkinson I. F., Israëls M. C. G.: The Lancet 1948 6506, 727. — 24. Wilkinson I. F., Israëls C G.: The Lancet 1949, 6581, 689. — 25. Wuhrmann F. und Wunderly Ch.: Die Bluteiweisskörper des Menschen. Benno Schwabe, Basel 1952. — 26. Vanotti A. et Rivier.: Schw. Med. Wsch. 1947, Vol. 25/26. — 27. Vanotti A.: Helv. Med. Acta. 1948, Vol. 15, Fasc. 4/5, str. 464. —

———

ZBIGNIEW STETTNER Wrocław

Przypadek hipowitaminozy B_2 w przebiegu leczenia chloramfenikolem

(Z III Kliniki Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej we Wrocławiu. Kierownik: Prof. dr E. Szczeklik)

Chloramfenikol znany w Polsce pod nazwą chloromycetyny jest produktem przemiany materii promieniowca *Streptomyces Venezuelae* i jest pierwszym antybiotykiem, który niezależnie od syntezy biologicznej uzyskano też na drodze syntezy chemicznej. Szeroki zakres działania bakteriostatycznego w chorobach opornych na penicylinę i streptomycynę rokuje temu antybiotykowi dużą przyszłość.

W polskim piśmiennictwie ogłoszono obserwacje (na niedużej liczbie przypadków) o bardzo skutecznym działaniu chloramfenikolu w leczeniu duru brzusznego, paraduru A i B oraz kokluszu u dzieci (A. Kurowska — Taylorowa, O. Szczepański, A. Gębala, B. Migdalska — Kossurowa, H. Szczepańska).

Doniesienia prasy zagranicznej mówią o bardzo dobrych wynikach leczenia chloramfenikolem duru plamistego i duru plamistego dżunglowego *(scrub typhus)*, bruceloz, bakteryjnych zakażeń dróg moczowych, szczególnie zakażeń wywoływanych przez *Escherichia coli*, a także w leczeniu zapaleń płuc wywoływanych przez pneumokoki, jak i też przez pałeczkę Friedländera i wirusy. Próby leczenia rzeżączki i kiły chloramfenikolem dały także zachęcające wyniki.

Badania doświadczalne wykazały małą toksyczność tego antybiotyku. Dawka śmiertelna dla myszy wynosi 400 mg/kg w podaniu podskórnym i 2060 mg/kg w podaniu doustnym. U ludzi nie spostrzegano żadnych toksycznych objawów nawet po 10 g chloramfenikolu podawanego przez 10 dni. Mała toksyczność tego antybiotyku pozwala na dużą dowolność w jego dawkowaniu; jest on dobrze znoszony przez chorych.

Z objawów ubocznych najczęściej wymieniane były nudności i wymioty (Giles, Harris, Woodward).

W przypadku opisanym przez Gębalę wymioty wystąpiły 4 dnia leczenia i utrzymywały się mimo podawania leku przez sondę, co ostatecznie zmusiło do odstawienia chloramfenikolu.

Migdalska-Kossurowa spostrzegała w 2 przypadkach wymioty i nudności po 6 i 10 dniach leczenia tym związkiem. Kurowska-Taylorowa i O. Szczepański stwierdzili w 1 przypadku wystąpienie wysypki uczuleniowej na skórze oraz zwyżkę temperatury do 41°, które opanowano wstrzyknięciem antystyny. Do opisania przypadku leczonego chloramfenikolem w III Klinice Chorób Wewnętrznych skłania mnie stosunkowo rzadkie powikłanie, jakie wystąpiło w czasie leczenia w postaci hipowitaminozy B_2, powikłanie dotychczas nie opisane w piśmiennictwie polskim.

Chora G. H., lat 24, była 3- krotnie leczona w różnych klinikach wewnętrznych i zgodne rozpoznania brzmiały: *glomerulonephritis circumscripta chronica, pyelocystitis chron. exac.* Ponadto stwierdzono u chorej *infectio rheumatica, tonsillitis chronica, adnexitis chronica.*

W poszukiwaniu ognisk zakażenia wycięto migdałki i wyrostek robaczkowy, wyleczono stan zapalny przydatków. Stosowano też kilkakrotnie duże dawki penicyliny, sulfonamidów i streptomycyny z okresowymi poprawami. Pomimo tych zabiegów utrzymały się nadal od $1^1/_2$ roku stany podgorączkowe, tępe bóle w okolicy lędźwiowej, okresowo o bardzo silnym natężeniu, i wtedy dołączały się bóle przy oddawaniu moczu i częstomocz. Wykonana pielografia dożylna i cystoskopia nie wykazały odchyleń chorobowych. Mocz zaszczepiono śwince morskiej bez wywołania zmian gruźliczych. Natomiast kilkakrotne posiewy moczu wykazały obecność *Escherichia coli.*

Dla zwalczenia zakażenia dróg moczowych wywołanego przez pałeczkę okrężnicy opornej na stosowane antybiotyki, chora wystarała się o przydział 26 g chloramfenikolu i zgłosiła się ponownie do leczenia klinicznego.

Badaniem przedmiotowym stwierdzono w dniu przyjęcia bladość powłok skórnych bez obrzęków i tkliwe na opuk okolice lędźwiowe; narządy wewnętrzne, w szczególności układ krążenia, bez zmian. Ciśnienie krwi — 110/75 mm Hg. OB — 36/65, śr. 34, 25. Badanie moczu wykazało ślad białka, a w osadzie 2—4—9 świeżych krwinek czerwonych w polu widzenia i pojedyncze ich skupiska (po kilkanaście krwinek). Azot mocznikowy we krwi — 5,3 mg%. Próba wodna i zagęszczenia Volharda nie wykazała odchyleń chorobowych (rozcieńcza mocz do c. wł. 1000, a zagęszcza do c. wł. 1025). Badanie krwi wykazało miernego stopnia niedokrwistość. Streszczając powyższe, nie stwierdzono ważniejszych zaburzeń czynności nerek przy niskim ciśnieniu krwi i niepodwyższonym azocie mocznika we krwi. Rozpoznano: *glomerulonephritis circumscripta chronica, pyelocystitis chronica exacerbans, anaemia secundaria.*

Zastosowano chloramfenikol, obliczając na 50 mg/kg wagi ciała, łącznie 3,0 g na dobę, podając po 0,75 g w odstępach 6-godzinnych.

Na drugi dzień wystąpiły 4 wolne stolce, które utrzymywały się przez cały okres leczenia. Czwartego dnia leczenia chora skarżyła się na pobolewania w całej jamie brzusznej i nudności. 6 dnia leczenia chloramfenikolem (po spożyciu łącznie 15 g) wystąpiły: ból gardła utrudniający połykanie oraz pieczenie języka. Stwierdzono silne zaczerwienienie śluzówki gardła, jamy ustnej, głównie łuków podniebiennych i podniebienia miękkiego, a także języka. Laryngolog rozpoznał *pharyngitis acuta, status post tonsillectomiam ambil.* i zlecił inhalacje penicylinowe i płukanie gardła.

7. dnia leczenia zmniejszono dawkę chloramfenikolu o połowę, tj. 25 mg/kg wagi ciała na dobę, dzieląc ją na 4 części, jak uprzednio, i podawano tę dawkę dalej przez 5 dni.

Mimo wziewań penicylinowych stan zapalny gardła i jamy ustnej nadal się utrzymywał, również utrzymywało się pieczenie i cierpnięcie języka, który był zaczerwieniony i wygładzony.

9. dnia leczenia wystąpiły rozpadliny w kącikach ust.

11. dnia chora zauważyła wystąpienie znacznych upławów które ustąpiły samoistnie po odstawieniu antybiotyku. Badanie ginekologiczne wykonane po 2 dniach nie wykazało schorzenia narządów rodnych.

Badanie krwi wykonane kilkakrotnie w czasie wystąpienia zmian na śluzówkach wykazało jedynie wzrost granulocytów kwasochłonnych z 4% do 8%. Dwukrotne posiewy moczu po leczeniu chloramfenikolem były jałowe. Kontrolne badanie moczu po leczeniu wykazało ślad białka i poszczególne krwinki — co parę pól widzenia.

Po ukończeniu podawania chloramfenikolu stopniowo i bardzo powoli zmniejszał się stan zapalny błon śluzowych.

Objawy uboczne, jakie wystąpiły w czasie leczenia chloramfenikolem, a były to *cheilosis, stomatitis, glossitis, pharyngitis, diarrhoe,* przypisujemy hipowitaminozie B_2, do powstania której przyczynił się chloramfenikol, jak również w pewnej mierze diecie małobiałkowej stosowanej przez chorą od dłuższego czasu.

Wpływ chloramfenikolu na florę bakteryjną jelit doprowadził w czasie zażywania antybiotyku do hipowitaminozy B_2, bądź całego zespołu witamin B. Podobne powikłania w postaci zapalenia błony śluzowej jamy ustnej obserwowali Benhamou, El Ramli, Robinson, i H. Harris zwykle po większych dawkach chloramfenikolu podawanego przez dłuższy okres.

H. J. Harris zajął się w swej pracy sprawą objawów ubocznych, występujących po zastosowaniu chloramfenikolu i aureomycyny.

Objawy żołądkowo-jelitowe, jak gniecenie w nadbrzuszu, wymioty, biegunki obserwował on znacznie częściej po aureomycynie niż po chloramfenikolu i trzy razy częściej u kobiet niż u mężczyzn. Niekiedy biegunki utrzymywały się przez szereg tygodni po odstawieniu leku. Stolce u większości leczonych stawały się bezwonne z powodu zmiany flory bakteryjnej. Po zaprzestaniu leczenia woń stolców wracała, niekiedy jednak po dłuższym okresie czasu. Uszkodzenie błon śluzowych jamy ustnej wystąpiło u 24 kobiet z ogólnej liczby 79 i u 1 mężczyzny z 31 leczonych aureomycyną. Podanie chloramfenikolu zamiast aureomycyny w czasie leczenia lub jako następne drugie leczenie zaostrzało stan zapalny błon śluzowych jamy ustnej pokrytej czerwonymi wykwitami pęcherzykowo-grudkowymi. Kąciki ust ulegały maceracji i powstawały przeczosy. Język po początkowym okresie zapalnym pokryty został żółtym, a następnie brązowo-czarnym nalotem. Objawy te utrzymywały się przez kilka tygodni i spostrzegane były także po doustnym stosowaniu penicyliny. U tychże samych kobiet wystąpiły objawy zapalenia pochwy i zadrażnienia w okolicy sromu i odbytu. Zdarzały się także przeczosy sromu i krocza. Zmiany te autor tłumaczy hipowitaminozą zespołu B, a głównie riboflawiny w następstwie zniszczenia flory bakteryjnej jelit.

Podawanie doustne zespołu witamin B nie zapobiegało tym zmianom, albowiem nie mógł być on przyswojony z powodu braku odpowiedniej flory bakteryjnej. Po podaniu pozajelitowym kompleksu witaminy B opisane zmiany na błonach śluzowych szybciej ustępowały, a stosowanie go u 11 chorych razem z antybiotykami rzadziej wywoływało zmiany na błonach śluzowych i w lżejszej postaci.

U niektórych chorych zmiany zapalne pochwy i odbytu utrzymywały się przez szereg miesięcy od ukończenia leczenia antybiotykami. Wykonano posiewy z tych zmienionych błon śluzowych i wyhodowano *Candida albicans.* U innych chorych wykonano posiewy wydzielin z pochwy, a także z zeskrobin języka przed leczeniem i po nim i stwierdzono przy zmianach

zapalnych obecność *Candida albicans,* mimo że przed leczeniem nie wykazywano jej.

Autor przypuszcza, że *Candida albicans,* normalny mieszkaniec jelit, w wyniku działania antybiotyków na florę bakteryjną jelit może przerastać, zwiększa się jego jadowitość i może wtargnąć do tkanek osłabionych hipowitaminozą ryboflawinową bądź zespołu witamin B.

U 2 chorych z przewlekłym zapaleniem pochwy po leczeniu aureomycyną, u których posiewy nie wykazały obecności *Candida albicans*, objawy zapalne ustąpiły po leczeniu estradiolem, co łącznie z obserwacjami o uprzywilejowaniu kobiet w występowaniu stanów zapalnych błon śluzowych w przebiegu leczenia aureomycetyną lub chloramfenikolem każe podejrzewać także duży udział czynników hormonalnych.

PIŚMIENNICTWO

1. Benhamou E., Destoing F. et Sorrel A.: Presse Méd. 1950, 58. — 2. Gębala A.: Przegląd Lekarski 1951, 1003. — 3. Gębala A.: Przegląd Lek. 1951, 301. — 4. Harris H. J.: J. A. M. A. 1950, 142. — 5. Kurowska — Taylorowa A. i Szczepański O.: Nowiny Lekarskie 1950, 21, 22. — 6. Lauda E.: Wiener Klin. Wochenschrift 1952, 2. — 7. Migdalska — Kossurowa B.: PTL. 1951, 39. — 8. Niedźwiecka-Trzaskowska I.: Chloromycetyna. 1951. — 9. Ramli El.: Lancet, 1950, 13. — 10. Robinson R. C. V., Fox L. M. and Duvall R. C.: Amer. J. Syph. Gon. ven. Dis. 1949, 33. — 11. Supniewski J: Chloromycetyna, PTL, 1950, 43/44. — 12. Szczepańska H.: Pediatria Polska, 1951, 2. —

JERZY KOLANKOWSKI Cieplice

Przypadek „raka wodnego" (noma)

Szczególną i rzadką na szczęście postać ciężkiego wrzodziejącego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej *(stomatitis ulcerosa)* połączonego ze zgorzelą stanowi zgorzelinowe zapalenie jamy ustnej *(stomatitis gangraenosa)*, zwane inaczej rakiem wodnym — *noma.* Jest to choroba przeważnie, choć nie wyłącznie, dzieci wyniszczonych, niedożywionych, żyjących w złych warunkach higienicznych, występująca w przebiegu chorób takich, jak odra, błonica, płonica, *colitis*, zapalenie płuc płatowe oraz ciężkie stany septyczne różnego pochodzenia. Powikłanie zgorzelinowym zapaleniem jamy ustnej którejkolwiek z wymienionych chorób stanowi przeważnie *signum mali ominis.*

Noma może wystąpić niespostrzeżenie, bez wyraźnej przyczyny zewnętrznej, aczkolwiek w niektórych przypadkach wystąpienie tej postaci *stomatitis* poprzedzać może drobny uraz, usunięcie zęba itp. Sprawa zaczyna się od małego niebolesnego owrzodzenia, które często znajduje się na błonie śluzowej w pobliżu kącika ust. Zgadza się to częściowo z definicją *noma* podaną przez Kuhna, który określa ją jako „postępującą zgorzel tkanek na przejściu błony śluzowej w skórę". Owrzodzenie z początku prawie niedostrzegalne pokrywa się szarozielonym nalotem i szybko się powiększa. Równocześnie lub uprzednio wytwarza się woskowate twarde obrzmienie, w środku którego pojawia się ciemno-brunatne zabarwienie jako wyraz zaczynającej się zgorzeli. Zgorzel sięga w głąb i wszerz, przechodzić może również na części twarde powodując wytwarzanie się i wydzielanie martwiaków *(sequestratio).* Dolegliwościom towarzyszy przykra gnilna woń. W przeciwieństwie do ciężkości obrazu objawy zapalenia są zupełnie nieznaczne. Początkowo stan ogólny chorego mimo wysokiej gorączki może być paradoksalnie dobry. Następowy upadek sił, zaburzenia przytomności, aspirowanie posokowatej, zgorzelinowej wydzieliny, zapalenia płuc, zgorzel płuc lub dołączająca się posocznica kładą zazwyczaj kres życiu. Śmiertelność jest bardzo wysoka, wynosi bowiem 70—80% przypadków.

Obraz histopatologiczny cechuje brak odczynu obronnego tkanek otaczających i typowe dla zgorzeli niebarwienie się jąder komórkowych. W tkankach zgorzelinowych znajdywano różnego rodzaju bakterie i grzybki chorobotwórcze, jednakże prawie powszechnie uznaje się istnienie związku przyczynowego tej postaci zapalenia jamy ustnej z zakażeniem pałeczką wrzecionowatą i krętkiem Plaut-Vincenta *(spirochaetae Plaut-Vincenti, bac. fusiformis).* Zakażenie to może się przenosić z człowieka na człowieka, niebezpieczeństwo to jednak jest raczej niewielkie.

Obok leczenia choroby podstawowej i podtrzymywania sił ogólnych chorego zaleca się możliwie jak najwcześniejsze zastosowanie wlewań dożylnych i miejscowych pędzlowań neosalwarsanem, środki przeciwgnilne, jodoform, nadmanganian potasu, wodę utlenioną, chloraminę, naświetlania lampą kwarcową, elektrokauteryzację. Wskazane jest możliwie wczesne podawanie antybiotyków, przede wszystkim penicyliny. Wobec zniszczenia tkanek sięgającego bardzo głęboko i niezwykle rozległego, w przypadkach wyleczonych spotykamy się z rozległymi zbliznowaceniami.



Ryc. 1

Przypadek własny: W. N. l. 20, pracownik handlowy, u którego w pełnym zdrowiu po wyrwaniu zęba pojawiło się na przejściu błony śluzowej wargi górnej owrzodzenie pierwotnie wielkości główki od szpilki, które następnie zaczęło się szybko powiększać, wśród postępującego obrzęku wargi i lewego policzka. Zmiana posiadała ciemną, zgorzelinową barwę i nieprzyjemną gnilną woń. Stan ogólny przy ciepłocie ciała sięgającej 39° — dobry. Gruczoły chłonne podszczękowe nie powiększone. Badanie mikroskopowe wykazało obecność *bac. fusiformis i sp r. P aut-Vincenti.* Wywiad i badania w kierunku kiły i wąglika *(anthrax, pustula maligna)* — ujemne. Obrazu krwi obwodowej nie badano. Odczyny serologiczne ujemne. Zastosowano miejscowe pędzlowanie roztworem neoarsenobenzolu, płukanie ust wodą utlenioną oraz naświetlanie lampą kwarcową. Dożylnie co drugi dzień neosalwarsan w dawce 0,45 i 0,6 g. Dawka łączna wynosiła 3,45 g neosalwarsanu.

Pod wpływem tego leczenia obrzęk powoli zaczął się zmniejszać, a zgorzel przestała się szerzyć. Po trzech tygodniach powrót do zdrowia. W miejscu zgorzelinowego zapalenia jamy ustnej pozostał dość rozległy zbliznowaciały ubytek tkankowy wargi górnej.

Powyższy przypadek jest o tyle interesujący, że dotyczy osoby dorosłej i że zmiany wystąpiły w zupełnym zdrowiu po nieznacznym urazie, jakim było usunięcie zęba. Obraz miejscowy, początkowo wysoko gorączkowy przebieg, a zwłaszcza stwierdzenie symbiozy fusospirylarnej zadecydowały o rozpoznaniu.

PIŚMIENNICTWO

1. Balogh E.: Wien. Med. Wschr. 1922, R. 72. Nr 43. s 1743—5. — 2. Bolognesi G. u. Giorgio A. C: Über die Pathognese des „Noma". — 3 Domarus A: Grundriss der inneren Medizin. Berlin. 1941. — 4. Fuhs-Kumer: Dermatologie. Wien. 1943. — 5. Kalinejko: Derm. Wschr. 1935 Nr. 6 s. 196—6. Kisliczenko L: Derm. Wschr. 1938. Nr 16. s. 446. — 7. Kuhn P.: Zbl. f. H. u. G. t. 9. z. 4/5. s. 209. — 8. Nauder: Noma der Geschlechtteile. — 9. Olszewska: Pamiętnik Klin. Szpit. św. Łazarza, 1932. T. 2. z. 2. — 10. Romeo E. C.: Zbl. f. H. u. G. t. III. z. ½. s. 47. — 11. Rüsing u- Schulze: Dscht. med Wschr. r. 48. Nr 17. s. 555—6. — 12. Stumpke G: Derm. Zbt. 1921. T. 32. z. 4. s. 210 — 15.

ZDZISŁAW WIKTOR Wrocław
MIECZYSŁAW KĘDRA

Zachowanie się niektórych składników morfologicznych i chemicznych krwi w czasie leczenia snem*

(Z III Kliniki Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej we Wrocławiu. Kierownik: Prof. dr E. Szczeklik)

(Doniesienie tymczasowe)

Badania ilościowe i jakościowe krwinek białych przeprowadzali przed nami u osobników (ludzi i zwierząt) poddanych działaniu luminalu między innymi Rosenow, Stier i Levy oraz Paschkis i Martos, a ostatnio Bogdanik. Jednakże autorzy ci podawali przeważnie duże, wielokrotnie przewyższające stosowane przez nas dawki i wywoływali głęboką narkozę, badając krew co kilka do kilkunastu minut, przedłużając te badania do kilku godzin i powtarzając je po 24 godzinach od chwili podania leku.

W naszych badaniach przeprowadzonych na 56 chorych podawaliśmy środki nasenne sprowadzające sen zbliżony do fizjologicznego, tzn. chorego poddanego leczeniu można było zawsze obudzić. Krew obwodową badaliśmy codziennie lub co drugi dzień przez okres mniej więcej 14 dni, wykonując łącznie ponad 560 prób. Wyniki zestawiliśmy dla różnych grup chorych oddzielnie, a więc oddzielnie dla choroby wrzodowej, nadciśnienia i dla innych. W obrębie poszczególnych grup prześledziliśmy zachowanie się krzywej ilości krwinek białych i krzywej wskaźnika ogólnego krwinek białych (wg Szczeklika i współpr.). W ten sposób wyodrebniliśmy wartości wysokie, średnie i niskie. Chcieliśmy się przekonać, czy wysoka lub też niska wartość nie wpływa w jakiś sposób na dalszy przebieg krzywej w czasie snu.

Wszystkie wydzielone przez nas grupy zachowywały się podobnie tzn. w krótkim czasie osiągały wartości średnie. Np. liczba krwinek białych osiągała już w drugim dniu leczenia wartość średnia 6688, niezależnie od liczby przed rozpoczęciem leczenia. W ciągu leczenia liczba ta uległa pewnym wahaniom, a po ukończeniu snu osiągała średnią wartość 6345.

Krzywa wskaźnika ma podobny wygląd choć osiągniecie średnich wartości obserwuje się na naszym materiale chorych dopiero pod koniec leczenia. Na uwagę zasługuje krzywa wskaźników z wysokimi wyjściowymi wartościami: miało ją 11 chorych na chorobe wrzodową. Wśród nich 6 zatrzymało wysoki wskaźnik prawie do końca leczenia, nie wykazując poprawy, 4 z nich skierowano na zabieg operacyjny z powodu choroby wrzodowej, 1 leczony był bez poprawy na bóle głowy niejasnego pochodzenia, 1 z chorobą wrzodową opuścił Klinikę bez poprawy.

Kontrolna grupa 13 chorych na chorobę wrzodowa, leczonych dotychczasowymi metodami, wykazuje niecharakterystyczne wahania.

Podkreślić tu warto zaobserwowane przez jednego z nas (W.) zjawisko podwyższania się wskaźnika przy średniej lub niskiej liczbie krwinek białych u tych chorych, u których rokowanie było złe. Można było zatem na podstawie zachowania się wskaźnika postawić rokowanie. Podwyższenie się tej krzywej nie rokuje poprawy, osiąganie zaś wartości przeciętnych (2,03 — 2,57) jest objawem rokowniczo pomyślnym.

Rozważając nasze wyniki pod kątem widzenia wpływu kory mózgowej, jesteśmy skłonni przyjąć w oparciu o badania szeregu takich autorów, jak Hoff (1928), Kolodny (1932), Borchardt, a szczególnie Beer (1942), istnienie osobnego ośrodka hemopoetycznego. Taki ośrodek zwłaszcza dla szpikowej leukopoezy znajdować się ma w guzie szarym *(tuber cinereum)* w pobliżu jądra przykomorowego *(nucleus paraventricularis).* Być może, istnieją

* Praca przedstawiona na posiedzeniu Wrocł. Tow. Nauk. 22. XI. 1951 r. Przez przeoczenie doniesienie II wydrukowano wcześniej w n-rze 7/1953. Przegl. Lek.

jeszcze inne ośrodki, np. dla hemopoezy w guzie szarym i podwzgórzu.

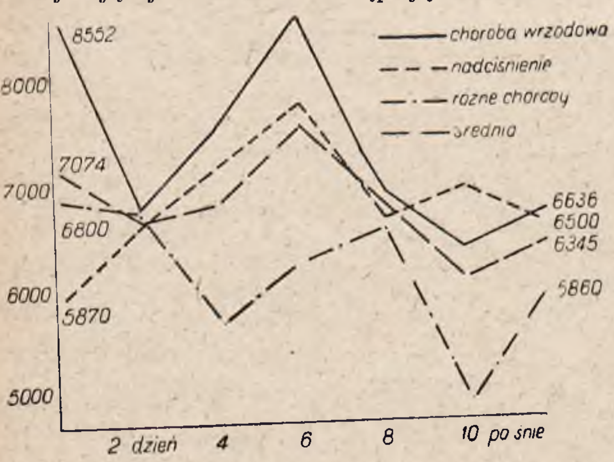
Wyobrażamy sobie, że ośrodek czy też ośrodki hemopoetyczne ulegają wpływom kory mózgowej w sensie drażnienia i że wyłączenie tego działania w okresie snu sprowadza równowagę. Obserwujemy bowiem podwyższenie się małej liczby krwinek białych, a obniżenie się dużej liczby, podobnie jak obserwuje się obniżenie wysokiego, a podwyższenie się niskiego wskaźnika krwi.

Badając białka surowicy krwi metodą refraktometryczną i oznaczając frakcje albuminowe i globulinowe (innych badań z braku odpowiednich warunków wykonać nie mogliśmy) zauważyliśmy duże wahania wskaźnika albuminowo-globulinowego (prawidłowo 1,5 — 2,0) od 0,26 do 15,69, dla którego nie znaleźliśmy przekonywującego uzasadnienia. Stwierdzono nadto nieznaczny wzrost albuminów w czasie leczenia snem, średnio z 4.91 do 5.38 g %, a zatem i wskaźnik albuminowo-globulinowy również wzrastał.

Przemiana azotowa wykazała nieznaczną zwyżkę poziomu azotu niebiałkowego, średnio z wartości 37,35 mg% do wartości 39,10 mg%. U 15 na ogólną liczbę 34 uwzględnionych w tym badaniu chorych obserwowaliśmy w czasie leczenia snem lub po leczeniu podwyżkę powyżej 40 mg%, co przypisujemy leniwej perystaltyce i zatrzymaniu metabolitów.

Poziom wapnia nie uległ większym zmianom, wahał się przed leczeniem w granicach 7.6 — 14,2 mg% (średnio 11,3 mg%) w czasie zaś snu — w granicach 8,4 — 14,0 mg% (średnio 10.7 mg%).

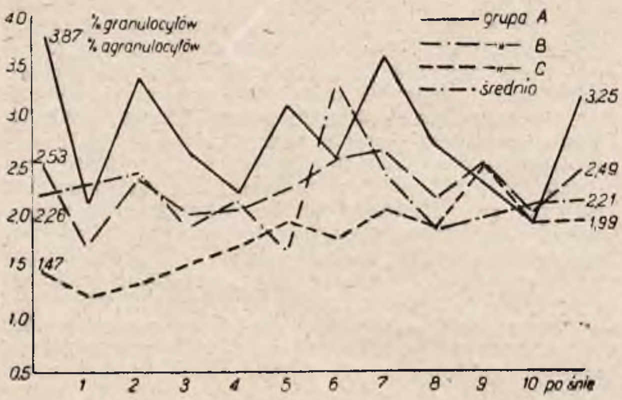
Zestawiając wyniki naszych badań i obserwacji ująć je można w następujące wnioski:



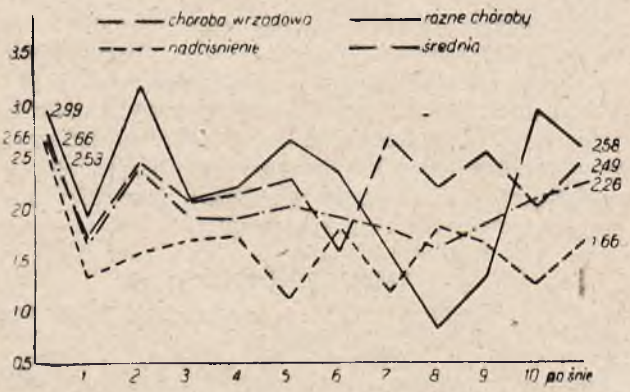
Ryc. 1. Zachowanie się liczby krwinek białych w czasie leczenia snem.

1. W czasie leczenia snem zauważono obniżenie liczby krwinek białych u chorych z podwyższoną wartością i zwiększenie liczby krwinek białych u chorych z niską wartością.

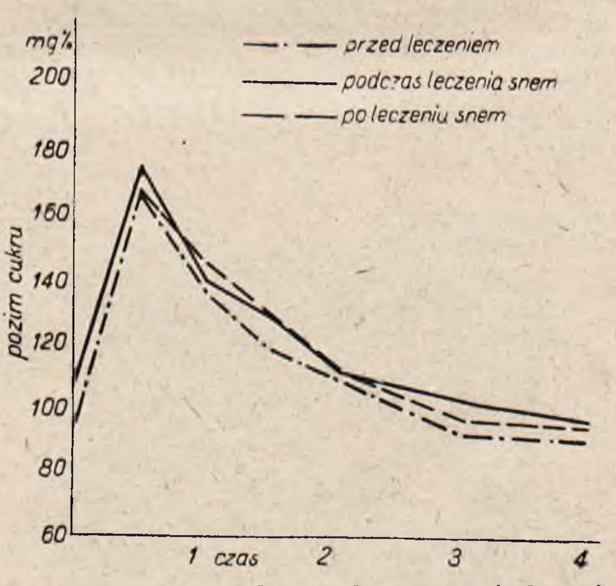
Także wskaźnik ogólny krwinek białych (S z c z e k l i k a), tj. stosunek granulocytów do agranulocytów, zachowywał się podobnie, tzn. wysoki wskaźnik obniżał się, a niski pod-



Ryc. 2. Zachowanie się wskaźnika klinicznego krwinek białych.



Ryc. 3. Zachowanie się wskaźnika ogólnego krwinek białych w chorobie wrzodowej.



Ryc. 4. Krzywa przecukrzenia krwi w czasie leczenia snem.

wyższał się. Takie zachowanie się krwinek białych zdaje się wskazywać na regulującą rolę kory mózgowej. Podwyższanie się wskaźnika lub też nieobniżanie się wskaźnika wysokiego nie rokuje poprawy.

2. Białka krwi wykazywały niecharakterystyczne wahania.

3. Azot niebiałkowy uległ nieznacznemu podwyższeniu.

W dużym odsetku przypadków stwierdzono pod wpływem snu zwyżkę poziomu azotu niebiałkowego powyżej 40 mg%, co zdaje się być następstwem zatrzymania się i wsysania metabolitów.

4. Poziom wapnia wykazywał w czasie leczenia snem bardzo nieznaczne wahania, nie przekraczające wartości prawidłowych.

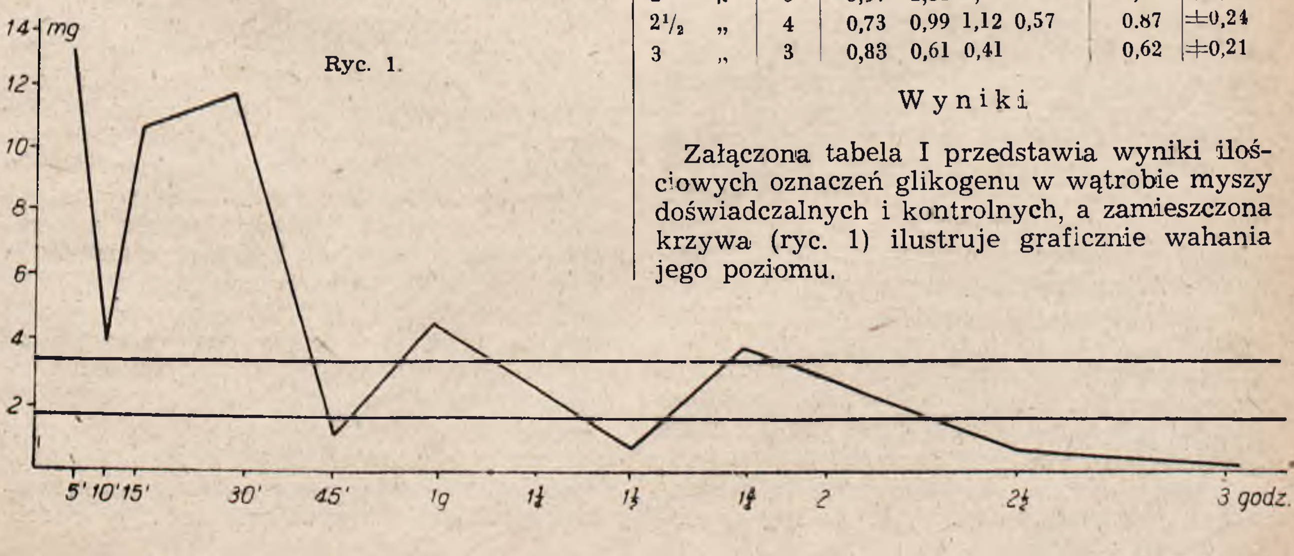
5. Krzywa przecukrzenia krwi podczas leczenia snem u chorych na wrzód żołądka i nadciśnienie przebiegała na wyższym poziomie niż przed leczeniem, a po jego ukończeniu wracała do wartości wyjściowych. Wzrost wartości krzywych przecukrzenia w czasie leczenia snem był wyższy w nadciśnieniu tętniczym niż w chorobie wrzodowej.

STEFAN SOBOTA Poznań

Badania doświadczalne nad wpływem insuliny na stan ilościowy glikogenu w wątrobie

(Z I Kliniki Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Poznaniu. Kierownik: Prof. dr Stefan Kwaśniewski)

Zagadnienie wpływu insuliny na przemianę glikogenową było przedmiotem badań wielu autorów. Osiągnięte wyniki, niekiedy krańcowo sprzeczne, nie dały jednak właściwego poglądu na istotę sprawy. Niektórzy autorzy stwierdzili w badaniach doświadczalnych na zwierzętach działanie glikogenolityczne insuliny (Dudley i Marrian Kühn i Bauer, Bissinger, Lesser i Zipf, Babkin, Daoud i Gohar, Binger i Kohl, Molitor i Pollak, Rathery, Kourilsky), inni spostrzegli zwiększone ilości glikogenu w wątrobie (Best, Hartman, Nothmann, Coldazo, Haendel i Rubinon) albo w ogóle nie zauważyli wyraźnego wpływu wprowadzonej do ustroju insuliny na zawartość glikogenu w wątrobie, (Schwartz i Bricka, przyt. za Bénard).



Ryc. 1.

Rozbieżność tych wyników, uniemożliwiająca należytą ocenę właściwości insuliny jako hormonu, wpływającego na przemianę glikogenu, dała mi podstawę do podjęcia badań z wyraźnie określonym założeniem. W szczególności celem tych badań było stwierdzenie, czy odkładanie się glikogenu w wątrobie zależy od wprowadzonej do ustroju insuliny.

Materiałem doświadczalnym były 43 myszy, 6—8-tygodniowe samce wagi 24—29 g, które w okresie 24 godzin przed poddaniem doświadczeniu nie otrzymały poza wodą do picia żadnego pokarmu. Grupę kontrolną stanowiło 10 myszy, poddanych tym samym warunkom doświadczalnym, którym jednak nie wstrzykiwano insuliny. Po przeprowadzeniu wstępnych badań, mających na celu stwierdzenie najodpowiedniejszej dawki insuliny dla myszy w warunkach doświadczalnych, wstrzykiwano insulinę podskórnie jednorazowo w ilości 2 jednostek (przetwór Państwowych Zakładów Farmaceutycznych). Zawartość glikogenu w wątrobie oznaczano metodą Schaffer-Somogyi w ustalonych odstępach czasu od 5 minut do 3 godzin. W uzyskanych wynikach uwzględniono średni błąd kwadratowy.

Tabela 1

Zawartość glikogenu w wątrobie myszy po wstrzyknięciu insuliny

Czas od wstrzyknięcia insuliny do sekcji	liczba myszy	Zawartość glikogenu u poszczególnych myszy wyrażona w mg	Średnia zawartość glikogenu w mg	Średni błąd kwadratowy
Myszy kontrolne	10	2 0 1,82 2.17 2.82 3,05 3.24 1,99 1,02 2,64 2.36	2.50	±0,49
5 min.	2	14,51 22,17	13,34	±1,65
10 „	3	3.58 2,99 4,23	3,60	±0,625
15 „	2	11,12 9,56	10,34	±1,11
30 „	2	10,53 13,31	11,92	±1,96
45 „	3	0,99 2,02 1,52	1,51	±0,52
1 godz.	1	4,14	4,24	
1½ „	4	1,19 3,40 3,05 2,51	2,79	±0,54
1½ „	4	1,25 1 05 0,75 0,81	0,96	±0,24
1¾ „	2	4,03 3,24	3.65	±0,56
2 „	3	3,97 2,83 1,91	2,90	±1,03
2½ „	4	0,73 0,99 1,12 0,57	0.87	±0,24
3 „	3	0,83 0,61 0,41	0,62	±0,21

Wyniki

Załączona tabela I przedstawia wyniki ilościowych oznaczeń glikogenu w wątrobie myszy doświadczalnych i kontrolnych, a zamieszczona krzywa (ryc. 1) ilustruje graficznie wahania jego poziomu.

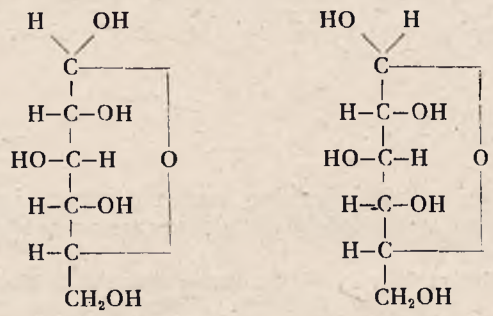
Omówienie wyników

Zawartość glikogenu w wątrobie myszy poddanych doświadczeniu wahała się bardzo znacznie, zależnie od czasu, jaki upływał od chwili wstrzyknięcia insuliny. Największą średnią ilość glikogenu stwierdzono po 5 minutach trwania doświadczenia (13,34 mg). Przewyższała ona 4-krotnie wartości liczbowe górnej granicy dla glikogenu myszy kontrolnych. Następujący wybitny spadek po 10 minutach (3,60 mg) nie jest przypadkowy, ponieważ nie ma większej rozbieżności między wynikami u poszczególnych myszy. Ponowne wzniesienie się krzywej średniej glikogenu w czasie między 15 a 30 minutami przeprowadzania doświadczenia do wartości 11,92 mg oraz uderzający jego spadek po upływie 45 minut wskazują na złożony mechanizm działania insuliny. Dalszy przebieg krzywej kształtuje się już w granicach zbliżonych do normy, z wyjątkiem końcowej fazy (po $2^1/_2$ godz.), w której krzywa wskazuje stały spadek glikogenu aż do wartości 0,62 mg.

Interpretując przebieg krzywej należy przyjąć, że zmianom, jakie zachodzą w ilości zamagazynowanego glikogenu w wątrobie, towarzyszą równocześnie większe wahania poziomu glikozy we krwi. Okresowi obfitego nagromadzenia glikogenu w wątrobie odpowiada niewątpliwie stan niedocukrzenia krwi, który jest bodźcem do zwiększonego wydzielania adrenaliny. W następstwie tego dochodzi do prawidłowego poziomu glikozy we krwi kosztem glikogenu wątroby. Stąd też po okresie większego nagromadzenia glikogenu w wątrobie następuje zaraz jego uwalnianie poprzez glikogenolizę. Zmiany zachodzące w stosunkach ilościowych glikogenu po upływie 45 minut są daleko mniej uderzające. Nie wykazują one już znacznych wahań, prawdopodobnie wskutek przemijającego działania insuliny i braku rezerwy glikogenu. W tym też czasie zwierzęta nie wykazywały większej żywotności, a w końcu zachowywały się zupełnie biernie i nie reagowały na bodźce zewnętrzne.

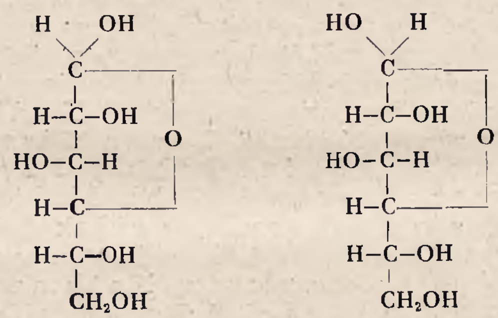
Dyskusja

Analiza szczegółowych wyników badań pozwala wypowiedzieć pogląd, że działanie insuliny w kierunku tworzenia glikogenu w wątrobie jest zagadnieniem złożonym i dokonuje się prawdopodobnie przez uruchomienie kilku bliżej nieokreślonych mechanizmów. Zasługujące na uwagę poglądy, usiłujące wyjaśnić sposób działania insuliny, streszczają się zasadniczo w tym że w następstwie stosowania tego hormonu trzustki część glikozy ulega spaleniu, a część zostaje zmagazynowana w postaci glikogenu lub w innej postaci, np. tłuszczu, przy czym insulinie przypisuje się właściwość hamowania glikoneogenezy. Zdaniem Wintera i Smitha ustrój zużytkowuje tylko tę część glikozy, która charakteryzując się innymi właściwościami, może ulegać spaleniu. Nazwana przez tych autorów glikozą gamma odpowiada według mianownictwa Lundsgaarda i Holboella — neoglikozie. Chorzy na cukrzycę są pozbawieni właśnie tej glikozy i dopiero zaopatrzenie ich z zewnątrz w insulinę umożliwia przetworzenie nieużytkowej glikozy w glikozę gamma. Neoglikoza różni się w budowie strukturowej od zwykłej, stałej postaci glikozy tym, że jest glikofuranozą, utlenioną między 1 i 4 atomem węgla, w przeciwieństwie do glikopyranozy (zwykłej glikozy), która ma połączenie tlenowe między 1 i 5 węglem. Nadto obie postacie glikozy mają dwie odmiany: alfa i beta, zależnie od położenia grupy wodorowej i wodorotlenowej w obrębie pierwszego węgla.



odmiana alfa odmiana beta

Glikopyranoza (stała postać)



odmiana alfa odmiana beta

Glikofuranoza (glukoza gamma, neoglikoza)

Otóż insulina, jak się okazało w badaniach *in vitro*, zmienia glikopyranozę w glikofuranozę poprzez uczynnienie glikomutazy, fermentu zawartego w soku mięśni. Dalsza przemiana glikozy w glikogen ma się dokonywać przy udziale kwasu fosforowego i jego związków chemicznych. Należy tu jednak zaznaczyć że istnieją sprzeczne zapatrywania na sprawę udziału insuliny w fosforylacji. Jedni autorzy utrzymują, że insulina ułatwia jedynie przenikanie glikozy z krwi do komórek, zwiększając przepuszczalność błon komórkowych (Köhler, Lundsgaard), inni zaś przypisują insulinie — podobnie jak hormonom kory nadnerczy — również wpływ na tworzenie się estrów kwasu fosforowego.

Pogląd o udziale insuliny w fosforylacji uzasadniają spostrzeżenia licznych autorów, których wymienia w swej pracy Bénard, a mianowicie, że po wstrzyknięciu insuliny obniża

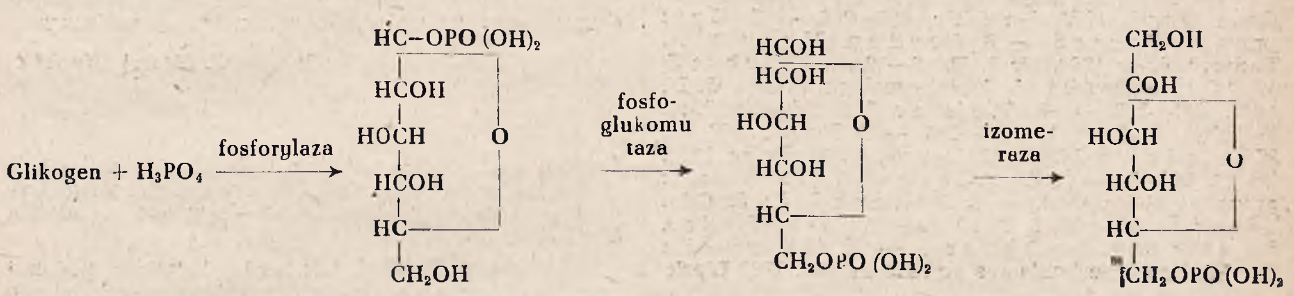
się we krwi poziom fosforu nieorganicznego, a wstrzyknięcie związków kwasu fosforowego potęguje działanie hipoglikemiczne insuliny. Nadto Sack (przyt. za Vincke), posługując się metodą stosowania izotopów, zwłaszcza radioaktywnego fosforu, wykazał niewątpliwy wpływ insuliny na przemianę związków kwasu fosforowego w mięśniach, a przede wszystkim na przyspieszenie przemiany ufosforowanej kreatyny i adenozyny.

Przyjmując udział częściowo poznanych kofermentów w przemianie węglowodanowej za zupełnie pewny, można przedstawić schematycznie omawiane zagadnienie w następujący sposób. Glikogen w połączeniu z kwasem fosforowym daje przy udziale enzymu fosforylazy ester glikozo — 1-fosforowy (ester Cori). Ester ten, dzięki fosfoglikomutazie zostaje zamieniony na ester glikozo — 6-fosforowy (ester Robisona). Z niego z kolei (poprzez ester Neuberga, Hardena-Younga) uwalnia się przy współudziale fosfatazy na drodze hydrolizy kwas fosforowy, dając glikozę.

nych procesów życiowych, lecz dochodzi do wytwarzania ubocznych produktów przemiany materii zakwaszających tkanki, zwłaszcza w cukrzycy.

Wiadomo, że podobny antagonizm, jaki istnieje między insuliną a czynnikiem przedniego płata przysadki (cukrzycowym hormonem przedniego płata), zachodzi między insuliną a adrenaliną.

Długo utrzymujący się pogląd, że insulina tylko na drodze bezpośredniej pobudza część rdzeniową nadnerczy do wydzielania adrenaliny, został poważnie zachwiany w świetle badań Gordona i Marvina. Autorzy ci usuwając część rdzeniową nadnerczy wykazali działanie insuliny na nadnercza poprzez przysadkę mózgową oraz stwierdzili, że część rdzeniowa nadnerczy nie odgrywa ważnej roli w mechanizmie uczynniania przysadki przez insulinę lub przez inne działające bodźce. Insulina wprowadzona do ustroju pobudza do wzmożonego wydzielania hormonu kortykotropowego, który z kolei powoduje zwiększone wydzielanie hor-



Ester Cori — Ester Robisona — Ester Neuberg

Chociaż należy sądzić, że przemiana glikozy w glikogen odbywa się w sposób odwrotny, to jednak badania przeprowadzone *in vitro* nie potwierdziły tego.

Zachodzi pytanie, na który koferment działa insulina. Z wielu hipotez usiłujących wyjaśnić to zagadnienie na szczególną uwagę zasługuje pogląd Cori'ego, który utrzymuje, że insulina wpływa na przemianę węglowodanową poprzez heksokinazę. Nadto twierdzi on, że poza insuliną także inne ciała znajdujące się w ustroju, zwłaszcza w przednim płacie przysadki mózgowej, działają również na ten sam zaczyn, lecz w sposób przeciwny do działania insuliny. Jeżeli te ciała znajdują się w przewadze, wówczas znoszą one działanie heksokinazy i hamują przez to fosforylację glikozy. Działanie insuliny polega na usuwaniu hamującego wpływu na heksokinazę tych bliżej nieznanych jeszcze ciał. Stąd też nadmiar insuliny w ustroju prowadzi pośrednio do szybkiej fosforylacji glikozy. Odwrotny proces, a więc zwolnienie przemiany glikozy, zachodzi w następstwie nadmiernie wydzielanego ciała przedniego płata przysadki lub w następstwie niedoboru insuliny. W tych niekorzystnych dla ustroju warunkach glikoza nie stanowi już podstawowego „łatwopalnego materiału", z którego wyzwala się energia, potrzebna dla utrzymania niezbęd-

monów nadnerczy, zwłaszcza części korowej, biorąc udział w ogólnej przemianie materii.

Autorzy radzieccy Lewin i Mamedowa stwierdzili, że insulina działa początkowo na korę mózgu, która hamuje jej dalszy wpływ na podwzgórze i przysadkę mózgową.

Wreszcie należy wspomnieć o ciekawych doniesieniach Pincusa, że w trzustce, prócz insuliny, jest wydzielany (przez komórki alfa) inny hormon o strukturze białka elektroforetycznie mniej ruchomego niż insulina, który powodując hiperglikemię i glikogenolizę w wątrobie, wykazuje działanie antagonistyczne do insuliny.

Uwzględniając całokształt przedstawionych nowszych badań, można przyjąć, że insulina wpływa pośrednio na przemianę węglowodanową przyspieszając reakcje enzymatyczne zachodzące w żywym ustroju.

Wnioski

1. Insulina wprowadzona do ustroju myszy w dawce 2 jednostek powoduje szybsze i duże zmiany w ilości glikogenu w wątrobie.

2. Insulina powoduje odkładanie się glikogenu w wątrobie. Największe nasilenie procesu tworzenia glikogenu, sięgające 400% najwyższej wartości glikogenu w normie, występuje po upływie 5 minut od chwili wstrzyknięcia insuliny.

3. Po każdym okresie zwiększonego gromadzenia się glikogenu w wątrobie następuje obniżenie się poziomu glikogenu, zwykle do wartości poniżej stanu normalnego.

4. Wpływ insuliny na stan ilościowy glikogenu w wątrobie przejawia się wybitnie przez okres 1. godziny po jej wstrzyknięciu, po czym zmniejsza się w ciągu następnej godziny, a po upływie $2^1/_2$ godzin przemija.

5. Spadek glikogenu o 54% najniższej wartości normy, zaznaczający się po $2^1/_2$ godzinach trwania doświadczenia, odpowiada okresowi zmniejszonej żywotności zwierząt i doprowadza do śmierci po 3 godzinach.

6. Zmienny przebieg krzywej glikogenowej wskazuje na złożony sposób działania insuliny i dowodzi, że na zawartość glikogenu w wątrobie wpływają również inne czynniki poza insuliną.

PIŚMIENNICTWO

1. Bénard H.: Exposés annuels de biochimie Médicale. Paryż, 1945. 5-e Série, 225—246. — 2. Con: przyt. za Bénard. — 3. Gordon, Marvin L.. Endocrinology 1950, Nr 1, T. 13—18. — 4. Grott J. W. i Olszewski W.: Endokrynologia Polska, T. II, 1951, 201—218. — 5. Köhler V.: Schweiz Med. Wchshrt, 1945, Nr 15, 322—328. — 6. Lewin F. B., Mamedowa M. B.: Kliniczeskaja Medicina 1951. Nr 12, 54—58. — 7. Lundsgaard, Holboell: przyt. za Bénard. — 8. Pincus I. J.: J. Clin. Endocrinol. 1950. Nr 5, T. 10, 556—571. — 9. Winter, Smith: przyt. za Bénard. — 10. Vincke E.: Der Wirkungsmechanismus von Hormonen. 1950 Lipsk

---

OCENY

STANISŁAW KRAUZE i MAKSYM NIKONOROW

Artykuły żywności i przedmioty użytku. Ustawodawstwo. Metody badania. Ocena. Warszawa, 1953. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich.

Praca powyższa stanowi rozszerzone i pogłębione wydanie ich podręcznika pt. Metody badania artykułów żywności i przedmiotów użytku z uwzględnieniem obowiązującego ustawodawstwa. Warszawa 1948. Bardzo obszerny materiał badawczy autorzy ujęli w postaci dość zwięzłego podręcznika, obejmującego wraz z tablicami 570 stron.

Celem tego podręcznika, jak autorzy podają, było przygotowanie metodyki badania do oceny wartości kalorycznej posiłków. Podane są w nim także sposoby sporządzania protokołów i wydawania sanitarno-higienicznych ocen i orzeczeń.

Podręcznik jest przeznaczony głównie dla użytku pracowników Sekcji Higieny Żywienia przy stacjach sanitarno-epidemiologicznych oraz dla studentów farmacji.

Treść książki można by ująć w następujące punkty:

a) higienę i podstawy prawne żywienia zbiorowego,
b) wartość kaloryczną artykułów żywności i metody jej oznaczenia,
c) ustawodawstwo, metody i ocenę badanych produktów spożywczych, tj. mleka, jego przetworów, tłuszczów i olejów jadalnych, mięsa i jego przetworów,
d) sposoby konserwacji artykułów żywności w świetle ustawodawstwa i metody badania środków konserwowych,
e) badania ziarn zbóż, nasion strączkowych, kasz, mąki i jej przetworów, marmelady, soków i syropów owocowych, miodu naturalnego i sztucznego,
f) badania używek, tj. napojów olkoholowych, kawy, herbaty,
g) barwienie artykułów żywności oraz badanie barwików i przedmiotów użytku w świetle rozporządzeń prawnych,
h) badanie sanitarno-higieniczne wody oraz kontrolę i dezynfekcję studzien,
i) badanie naczyń i przyrządów kuchennych,
j) środki kosmetyczne w świetle ustawy i ich badanie,
k) opis ustawy żywnościowej, przedstawienie kwestionariusza żywienia zbiorowego i tablice chemiczne.

Opis metod opartych w dużej mierze na bogatych doświadczeniach autorów i poparty licznymi ilustracjami i tabelami jest zwięzły i przejrzysty. Niewątpliwie podręcznik całkowicie zaspakaja potrzeby fachowe pracowników zatrudnionych w laboratoriach badania artykułów spożywczych i przedmiotów użytku oraz stanowi wysoce cenną pomoc w przeprowadzania prac naukowo-badawczych w zakresie higieny żywienia. Stąd książka ta winna się znaleźć na półkach wszystkich bibliotek naukowych placówek higieny.

Podręcznik oparty jest na najnowszych zdobyczach wiedzy, autorzy bowiem przy jego opracowaniu posługiwali się głównie piśmiennictwem powojennym.

Doc. dr B. Gastoł (Kraków)

VL. PIŠUT:

Zaklady rentgenodiagnostiky v internej praxi (Podstawy rentgenodiagnostyki w chorobach wewnętrznych) str. 282, ryc, 573. Nakł. Słowacka Akademia Nauk. i Sztuk, Bratislava 1952.

Nie trzeba podkreślać, jak bardzo książka o podanej wyżej tematyce jest potrzebna. Wystarczy jedynie stwierdzić, że znajomość rentgenologii klinicznej w ramach koniecznych dla lekarza praktyka jest jeszcze niedostateczna. Wynika to z jednej strony z traktowania radiologii doniedawna jako gałęzi wiedzy medycznej *par excellence* specjalistycznej, z drugiej z braku bardziej zwięzłych podręczników. Brak znajomości rentgenologii klinicznej, to nie tylko nieumiejętność w ocenie otrzymanych wyników, ale równocześnie nieumiejętność w posługiwaniu się metodyką rentgenowską, nieznajomość możliwości badania rentgenowskiego, słowem nieodpowiednie korzystanie z tego zasadniczego badania dodatkowego.

Książka Pišuta obejmuje poza wstępem, w którym autor zapoznaje z techniką rentgenowską, zasadami prześwietlania i interpretacji zdjęć, trzy podstawowe, zasadnicze rozdziały, a mianowicie radiologię narządów klatki piersiowej, przewodu pokarmowego oraz układu moczowego. Ostatnie dwa krótkie rozdziały poświęcone zostały rożnicowaniu bólów występujących w wyniku badania przewodu pokarmowego przez radiologa oraz znaczeniu zaburzeń czynnościowych w diagnostyce rentgenologicznej schorzeń przewodu pokarmowego.

Bardzo zwięźle opracowaną stronę tekstową uzupełniają liczne doskonale dobrane rysunki schematyczne i na ogół dobrze oddane rentgenogramy.

Zasadniczym brakiem książki jest pominięcie omówienia podstaw rentgenologii układu kostnego. Zwięzłe zapoznanie z tym tak niesłychanie ważnym w medycynie wewnętrznej działem uważam za konieczne w książce tego typu, co omawiana. Wiadomo bowiem, z jak znacznymi nieraz trudnościami spotyka się lekarz internista przy ocenie zmian kostnych występujących w schorzeniach nowotworowych, włączając w to i schorzenia krwi, gruczołów o wewnętrznym wydzielaniu i narządów ruchu.

Niewłączenie traktującego na powyższy temat rozdziału nie pozwala na traktowanie książki Pisuta jako pełnowartościowego podręcznika omawiającego rzeczywiście podstawy radiologii chorób wewnętrz-

nych. Jest to tym większą stratą, że starannie wydana i opracowana książka mogłaby stanowić cenną pozycję w skromnym rzędzie publikacji radiologicznych przeznaczonych dla internistów.

Hanicki Zygmunt (Kraków)

LIST DO REDAKCJI

W związku z ogłoszoną pracą Kol. Huczek-Głębockiego w Nr 7 Przeglądu Lekarskiego z. b. r. proszę uprzejmie o ogłoszenie sprostowania.

Odnośnie zdania zawartego w pracy: „W przeciwieństwie do stwierdzeń Adamczaka, że po podaniu dużych dawek iperytu azotowego wzrasta poziom cukru we krwi i stan chorego na cukrzycę ulega pogorszeniu, w naszym przypadku musimy z całą pewnością podkreślić, że nitrogranulogen w dawkach przeciwzapalnych nie tylko nie pogarsza cukrzycy, ale wpływa korzystnie na jej przebieg“ Wyjaśniam:

Nie stosowałem nigdy iperytu azotowego w cukrzycy, nie stosowałem dawek małych przeciwzapalnych w materiale pracy mojej, na którą powołuje się Kol. Huczek-Głębocki.

Wniosek praktyczny, jaki wyciągnął Kol. Huczek-Głębocki z lektury mojej pracy o możliwym niekorzystnym wpływie iperytu azotowego w stężeniu 0,1 mg/kg wagi ciała na cukrzycę trzustkową uważam za słuszny. Słusznie też podkreśla Kol. Huczek-Głębocki, że stężenia tego leku znacznie mniejsze, przeciwzapalne mogą nie wywierać szkodliwego działania w cukrzycy.

Różnicę jednak w stężeniach leku używanych w materiale mojej pracy i obserwacji przypadku Kol. Huczek-Głębockiego są tak duże, że efekty biologiczne nie mogą być porównywane ze sobą. Dlatego też element polemiczny zawarty w przytoczonym zdaniu uważam za chybiony.

Adamczak Jerzy
Wrocław, ul. Pankiewicza 1/5

SPROSTOWANIE

W Nr 9 „Przeglądu Lekarskiego“ z r. 1953 w pracy Bojanowicza, Kuźmickiego i Olszewskiego p.t. „Wpływ krótkotrwałego snu barbiturowego i psychedryny na ośrodkową regulację cukru we krwi“ wkradł się następujący błąd drukarski na str. 233 kolumna I wiersz 1, 2, 3: zamiast „poddaliśmy działaniu 6 tabletek po 5 mg psychedry. Były to 2 osoby chore, lecz z wydolną przemianą węglowodanową. U wszy-“ powinno być: „poddaliśmy działaniu 6 tabletek po 5 mg psychedryny. Były to 2 osoby chore na cukrzycę, 2 osoby zdrowe i 2 osoby chore, lecz z wydolną przemianą węglowodanową. U wszystkich...“

W pracy Prof. dr St. Laskownickiego pt. „Kamica cystynowa i jej leczenie“; która ukazała się w Przeglądzie Lekarskim 1953 r., zakradło się kilka omyłek. Odpowiedni ustęp powinien brzmić następująco:

Chemiczny wzór cystyny ustalony przed 60 laty przez Goldmanna, Baumanna i Erlenmeyera wygląda następująco:

$$\begin{array}{l} S - CH_2 - CH.NH_2 - COOH \\ | \\ S - CH_2 - CH.CH_2 - COOH \end{array}$$

Przez redukcję cystyny powstaje drugi aminokwas siarkowy — cysteina. Cystyna redukowana przechodzi więc w prostszy aminokwas, posiadający tylko jeden atom siarki w drobinie, tj. cysteinę:

$$HS - CH_2 - CH.NH_2 - COOH$$

Pod wpływem zaś oksydacji cystyna przechodzi w kwas cysteinowy:

$$SO_3 - CH_2 - CH.NH_2 - COOH$$

który u każdego człowieka z prawidłową przemianą materii przemienia się w rozpuszczalne siarczany.

W niektórych przypadkach z pewnych jeszcze niedostatecznie wyjaśnionych powodów nie następuje zupełny rozkład aminokwasów siarkowych i wówczas nerki wydzielają olbrzymie ilości cystyny.

KOMUNIKAT

W dniu 4. grudnia 1953 r. odbędzie się w Krakowie VI posiedzeniu Polskiego Towarzystwa Hematologicznego.

Wspólne posiedzenia Pol. Tow. Biofiz. i Bioklimatycznego oraz Sekcji Meteor. Klin. Tow. Internistów Polskich, odbędą się w dniach 29. X., 26. XI. i 17. XII. br. w Krakowie ul. Wenecja 2, parter; początek zebrań o godzinie 18. Poniżej porządek dzienny zebrań:

29. X. 1. Prof. dr Władysław Mitala: „Masy powietrza i fronty atmosferyczne“, 2. Referaty nadesłane,
26. XI. 1.Prof. dr Maciej Czarnowski: „Próba wykorzystania danych tzw. mateorologii urzędowej dla wyjaśnienia niektórych kwestii rozsiedlenia drzew“, 2. Referaty nadesłane,
17. XII. 1. Lek. mgr. Irena Kocyan: „Ciśnienie atmosferyczne i jego wpływ na ustrój 2. Referaty nadesłane. —

Zapraszając zainteresowanych do udziału w zebraniach, prosimy o zgłaszanie tematów prac referatowych na wyżej podany adres.

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Т. Гиза

СТАРЫЕ И НОВЫЕ ВОЗЗРЕНИЯ НА ЭТИОЛОГИЮ И ПАТОГЕНЕЗ ОСТРЫХ ПОНОСОВ У МЛАДЕНЦЕВ

Хотя в этиологии острых поносов у младенцев несомненно преобладает инфекционный фактор, однако в их патогенезе не удалось до сих пор найти однообразное толкование. Автор приводит старые и новые взгляды, указывая на их недостотки.

В. Микуловски

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕДОХРАНИТЕЛЬНОЙ ПРИВИВКИ БСЖ В ПЕДИАТРИИ

Конфликты после прививок в форме припухания шейных лимфатических узлов случаются в 1,5—3% случаев и протекают невинным образом, о чем свидетельствуют сообщения наших авторов и наблюдения заграничных авторов. Ушные осложнения встречаются редко — в 0,14% и оканчиваются без всякого ущерба для слуха. Конфликты после прививок БСЖ в сопоставлении с конфликтами после прививок против оспе, тифам, бешеству, столбняку, или же в сравнении с недомаганиями, наблюдаемыми при бронхорграфии, либо при лечении даже такими повидимому невинными средствами, как противоликорадогные, ПАС, антибиотики — являются на самом деле невинными, ибо они не вызывают ни шока, ни лихорадки, ни общих патологических симптомов.

Метод прививки новорожденных БСЖ большими однократными дозами по способу де Асси и де Абре в Бразилии нашел себе применение в последнее время в Польше: Рафиньски дает на одний прием 100 мг, Калужнецка, Мирковски — 30 мг. Техника прививки у новорожденных играет важную роль.

В последнее время бразилийские авторы дают новорожденным, пребывающим среди туберкулез-

ных, 3 раза по 30 мг внутрь и затем ревакцинируют их дозой 100 мг, вводимой внутрь (перорально) ежемесячно в продолжении полугодия. Результаты применения этого метода удовлетворительны.

Ст. Лившыц

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ОБЛАСТИ ПРИВИВОК BCG (Бесеже)

Автор, основываясь на литературных данных, рассматривает вопрос предохранительных прививок Бесеже. Оказывается, что осложнения могут возникать главным образом у детей, находящихся в негигиенических условиях и обнаруживающих специфические воспитательные процессы. Эти осложнения зависят от силы прививочного материала и от способа прививки. Далее автор россматривает также явление аллергии и иммунности, которое может иметь у человека большое значение. Наконец он приходит к заключению, что применение BCG является единственным способом борьбы с первичной тиберкулезной инфекцией, что наступил возврат к внутреннему приему BCG, но в больших дозах и чаще применяемых.

Я. Микляшевска

СЛУЧАЙ ОТРАВЛЕНИЯ ТАЛЕМ, ЛЕЧЕННЫМ БАЛЕМ И ПЕРЕЛИВАНИЯМИ КРОВИ

Описан случай нечаянного отравления талем 33-летнего мужчины при отравливании крыс пастой, содержащей сернистый таль. Больной был доставлен в клинику 25 дней спустья после отравления в очень тяжелом состоянии, как это можно было полагать на основании мнения врачей, что не подавал надежды на выздоровление, и даже на сохранение жизни. Больной был пользован Балем и переливаниями крови. Сделано было 13 трансфузий, при которых больной получил в общем 3900 мл. крови. Это лечение привело к клиническому излечению с оставшимися некоторыми неврологическими изменениями, которые были обнаружены еще до поступления больного в клинику.

К. Ясински и Л. Ходера

ЛЕЧЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ АНЕМИИ (ТИПА АДДИСОНА БИРМЕРА) ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТОЙ

В I Терапевтической Клинике Мед. Академии в Познани проведено лечение фолиевой кислотой (суточная доза 20 мгр. полная доза — 600—800 мгр.). 20 Случаев злокачественной анемии типа Аддисона-Вирмера, из которых 6 обнаруживали симптомы myelosis funicularis. В 10 случаях была достигнута удовлетворительная ремиссия в гематологическом отношении, в остальных же случаях результаты были неудовлетворительные. Из анализа литературных данных следует, что фолиевая кислота обнаруживает некоторый синергизм с витамином B_{12}.

Выводы: 1) Фолиевая кислота не годится в качестве исключительного и единственного средства при лечении злокачественной анемии, между прочим и потому, что не лечит myelosis funicularis, хотя не влияет неблагоприятно на это осложнение.

2) Фолиевая кислота может заменить препараты лечени, или витамин B_{12} в первом периоде лечения (до момента превращения металобластического костного мозга в нормобластический).

3) Фолиевая кислота обогащает наши возможности борьбы с пернициозной анемией.

З. Штетнер

СЛУЧАЙ ГИПОВИТАМИНОЗА B_2 В ТЕЧЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ХЛОРАМФЕНИКОЛОМ

Хлоромицетин (иначе хлорамфениколь) мало токсичен и хорошо переносится больными. Наблюдаются однако после него тошнота и рвота. Автор описывает редкое осложнение после хлоромицетина в форме гиповитаминоза B_2 (cheilosis, stomatitis, glossitis, diarrhoe).

Е. Колянковски

СЛУЧАЙ „ВОДЯНОГО РАКА" (NOMA)

В статье изложена клиника и течение наблюдавшегося автором случая гангренозного воспаления полости рта (stomatitis gangreenosa) т. наз. „водяного рака" или номы у 20-летнего здорового мужчины.

З. Виктор и М. Кендра

СОДЕРЖАНИЕ НЕКОТОРЫХ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И ХИМИЧЕСКИХ СОСТАВНЫХ ЧАСТЯХ КРОВИ ВО ВРЕМЯ ЛЕЧЕНИЯ СНОМ

Авторы обнаружили во время лечения сном у 56 больных язвенной болезнью, гипертонией и другими болезнями — падение во время сна числа белых кров. телец у больных с повышенным их количеством, увеличение их количства у больных со снижением их количества. Отношение гранулицитов к агранулоцитам протекало подобным образом, а именно высокий показатель снижался, а низкий повышался. Уровень кальция в крови не изменялся. Гипергликемическая кривая у больных с язвой желудка и гипертонией была выше при артериальной гипертенсии, чем при язвенной болезни.

Ст. Собота

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НАД ВЛИЯНИЕМ ИНСУЛИНА НА КОЛИЧЕСТВЕННОЕ СОДЕРЖАНИЕ ГЛИКОЛЕНА В ПЕЧЕНИ

К предпринятию исследований над гликогеногенным влиянием инсулина склоняет автора расхождение взглядов ряда авторов, высказывающихся за или против такого влияния.

Экспериментальным материалом служат автору мыши, которым он впрыскивает инсулин. Анализ уровня гликогена после впрыскивания обнаруживает максимальный уровень спустя 5 минут (400% верхней границы нормы), крывая дает внезапное падение спустья 10 минут и вторичный подъем между 15-ой и 30-ой минутой опыта. По истечении 45 минут замечается систематическое стойкое падение уровня. Рассматривая полученные результаты, автор связывает колебания уровня гликогена с колебанием уровня глюкозы в крови. Объясняя механизм сложного действия инсулина, автор высказывает взгляд на ее способность влияния на превращение глюкопираноза в глюкофураноз с последующим участием соединений фосфорной кислоты. Сложность этого механизма позволяет предполагать влияние и других факторов, ближе еще неизвестных. Выводы из экспериментальных исследований интерпретируются автором соответственным образом.

PRENUMERATA NA ROK 1954

czasopism naukowych

POLSKIEJ AKADEMII NAUK I TOWARZYSTW NAUKOWYCH

wydawanych przez

PAŃSTWOWE WYDAWNICTWO NAUKOWE

Tytuł	Ilość nr w roku	Prenumerata roczna zł	Tytuł	Ilość nr w roku	Prenumerata roczna zł
Acta Geologica Polonica	4	80	Kwartalnik Historyczny	4	60
Acta Geophysica Polonica	4	48	Kwartalnik Historia Kultury Mate-	4	60
Acta Microbiologica Polonica	4	40	rialnej		
Acta Physica Polonica	4	48	Kwart. IPR + Sowietica	4	40
Archiwum Budowy Maszyn	4	60	Kwartalnik Neofilol	4	60
Archiwum Hydrotechniki	4	60	Myśl Filozoficzna	4	60
Archiwum Górnictwa i Hutn.	4	60	Nauka Polska	4	80
Archiwum Elektrotechniki	4	60	Postępy Fizyki	4	40
Archiwum Mechaniki Stosow.	4	60	Postępy Hig. i Med. Dośw.	4	48
Biuletyn PAN Wydz. II jęz.	4	20	Postępy Wiedzy Medycznej	4	48
Biuletyn PAN „ III zach.	10	50	Przegląd Geograficzny	4	28
Biuletyn PAN „ IV europ.	4	20	Przegląd Historyczny	4	48
Biuletyn PAN „ II jęz.	4	20	Przegląd Statystyczny	4	48
Biuletyn PAN „ III ros.	10	50	Przegląd Orientalistyczny	4	48
Biuletyn PAN „ IV	4	20	Roczniki Chemii	4	80
Chrońmy Przyrodę Ojczystą	6	18	Sprawozdania z czynności		
Ekonomista	4	60	i prac PAN	4	20
Folia Biologica	4	48	Wszechświat	10	15
Geodezja i Kartografia	4	26			

*

Organ Min. Szkol. Wyższego i Gł. Zarz. Zw. Zaw. Nauczycielstwa Polskiego **Życie Szkoły Wyższej** — 12 x w roku — 96 zł rocznie

* * *

Prenumeratę na rok 1954 przyjmuje Centr. Ekspedycja PPK "Ruch" Warszawa, Srebrna 12, na konto PKO 1-110-28504 oraz od dn. 11 listopada do dn. 10 grudnia br. wszystkie urzędy pocztowe i listonosze. Nakłady ograniczone. Regularną dostawę czasopism zapewni tylko prenumerata.

WYKAZ CZASOPISM

PAŃSTWOWEGO ZAKŁADU WYDAWNICTW LEKARSKICH w WARSZAWIE

NA ROK 1954

L. p.	Tytuł czasopisma	Rodzaj czasop.	Cena prenumeraty kwart. zł	półr. zł	roczna zł	pojed. zł
1	Acta Physiologica Polonica	kwart.	—	30.—	60.—	15.—
2	Acta Poloniae Pharmaceutica	„	—	30.—	60.—	15.—
3	Chirurgia Narz. Ruchu i Ort. Pol.	„	—	30.—	60.—	15.—
4	Czasopismo Sądowo-Lekarskie	„	—	30.—	60.—	15.—
5	Czasopismo Stomatologiczne	mies.	24.—	48.—	96.—	8.—
6	Dziennik Urzędowy Min. Zdr.	2xmies.	7.50	15.—	30.—	1.25
7	Farmacja Polska	mies.	24.—	48.—	96.—	8.—
8	Folia Morphologica	kwart.	—	30.—	60.—	15.—
9	Ginekologia Polska	„	—	30.—	60.—	15.—
10	Gruźlica	mies.	30.—	60.—	120.—	10.—
11	Klinika Oczna	kwart.	—	30.—	60.—	15.—
12	Medycyna Doświadczalna i Mikrobiologia	„	—	30.—	60.—	15.—
13	Medycyna Pracy	dwumies.	—	45.—	90.—	15.—
14	Neurologia, Neurochirurgia i Psychiatria Polska	„	—	45.—	90.—	15.—
15	Otolaryngologia Polska	kwart.	—	30.—	60.—	15.—
16	Patologia Polska	„	—	30.—	60.—	15.—
17	Pediatria Polska	mies.	30.—	60.—	120.—	10.—
18	Pielęgniarka Polska	„	6—	12.—	24.—	2.—
19	Polski Przegląd Chirurgiczny	„	30.—	60.—	120.—	10.—
20	Polski Przegląd Radiologiczny	kwart.	—	30.—	60.—	15.—
21	Polski Tygodnik Lekarski	tygodnik	65 —	130.—	260.—	5.—
22	Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej	dwumies.	—	45.—	90.—	15.—
23	Położna	mies.	6.—	12.—	24.—	2.—
24	Przegląd Dermatologii i Wenerologii	dwumies.	—	45.—	90.—	15.—
25	Przegląd Epidemiologiczny	kwart.	—	30.—	60.—	15.—
26	Przegląd Lekarski	mies.	24.—	48.—	96.—	8.—
27	Radziecka Medycyna	dwumies.	—	30.—	60.—	10.—
28	Roczniki P. Z. H.	kwart.	—	30.—	60 —	15.—
29	Służba Zdrowia	tygodnik	4.50	9.—	18.—	0.35
30	Twoje Dziecko	mies.	3.30	6.60	13.20	1.10
31	Wiadomości Lekarskie	„	18 —	36.—	72.—	6.—
32	Zdrowie Publiczne	dwumies.	—	30.—	60.	10.—

Zamówienia i wpłaty na prenumeratę czasopism medycznych przyjmują placówki pocztowe właściwego rejonu doręczeń, na terenie którego zamieszkuje prenumerator - odbiorca, lub listonosze do dnia 10 każdego miesiąca poprzedzającego okres prenumeraty.